

**Evaluierung von Normwerten zur Etablierung der Digitalen
Radiogrammetrie in der klinischen Anwendung**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Max-Ludwig Schäfer
geboren am 20.09.1980 in Dresden

Erster Gutachter: Prof. Dr. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser, Jena
Zweiter Gutachter: PD Dr. H. Axer, Jena
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Dipl.-Ing. H. Witte, Ilmenau

Datum der öffentlichen Verteidigung: 07.01.2008

Das Schönste gleich
des denkenden Menschen ist,
das Erforschliche erforscht zu haben
und das Unerforschliche
ruhig zu verehren.

Johann Wolfgang von Goethe

Meinen Eltern,
Barbara Schäfer-Fritschi und Michael Schäfer,
und meinen Geschwistern Franz-Martin und Benedicta
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
a. p.	anterior-posterior
BMC	Knochenmineralgehalt in g (Bone Mineral Content)
BMD	Knochenmineraldichte in g/cm ² (Bone Mineral Density)
BMI	Body Mass Index
CAD	computer-assistierte Detektion (computer-assisted detection)
CT	kortikale Dicke (Cortical Thickness)
CV	Variationskoeffizient (Coefficient of Variation)
DPA	Zwei-Energie Photonen Absorptiometrie (Dual Photon Absorptiometry)
DVO	Dach-Verband-Osteologie
DXA	Zwei-Energien Röntgenstrahl Absorptiometrie (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)
DXL	Dual Röntgen und Lasertechnologie (Dual X-ray and Laser)
DXR	Digitale Röntgenstrahl Radiogrammetrie (Digital X-ray Radiogrammetry)
EPOS	europäische prospektive Osteoporose-Studie (EPOS: European Prospective Osteoporosis Study)
FFD	Fokus-Film-Abstand (Film Fokus Distance)
g	Gramm (SI-Einheit)
g / cm ²	Gramm pro Quadratzentimeter
Gy	Gray
KIS	Klinikinternes-Informations-System
KV	Kilovolt
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunde
MCI	Metacarpal-Index
MW	Mittelwert
n	Patientenanzahl
OPG	Osteoprotegerin
p	Signifikanzniveau
PACS-System	Bild-Archivierungs- und Kommunikationssystem (Picture Archiving and Communication System)

pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Rezeptor activator of nuclear factor NF-κB
RANKL	Receptor activator of nuclear factor NF-κB Ligand
RIS	Radiologie-Informations-System (EDV-System zur Dokumentation und Verwaltung medizinischer und administrativer Daten in der Radiologie)
ROI	Region of interest
ρ	Konstante für die spezifische Mineraldichte
SD	Standardabweichung
SPA	Ein-Energie Photonen Absorptiometrie (Single Photon Absorptiometry)
Sv	Sievert
SXA	Ein-Energie Röntgenstrahl Absorptiometrie (Single-Energy X-ray Absorptiometry)
Tab.	Tabelle
VPA	Kortikales Volumen mit Bezug zur Fläche (Cortical volume per projected area)
W	metacarpaler Außendurchmesser

1. Zusammenfassung.....	10
2. Einleitung	13
2.1 Der Referenzwert	13
2.1.1 Kenngrößen in der osteologischen Diagnostik.....	14
2.2 Der Knochen	15
2.2.1 Die Morphologie des Knochens	15
2.3 Die Osteoporose als Krankheitsbild	17
2.3.1 Definition	18
2.3.2 WHO-Einteilung der Osteoporose	19
2.3.3 Der Knochen als metabolisch aktives Gewebe	22
2.3.4 Pathogenetische Einteilung der Osteoporose	24
2.3.4.1 Primäre Osteoporosen.....	24
2.3.4.2 Sekundäre Osteoporosen.....	26
2.4 Knochenmineraldichtemessverfahren.....	28
2.4.1 Zwei–Energien–Röntgenstrahl-Absorptiometrie (DXA)	28
2.4.2 Quantitative Computertomographie (QCT)	30
2.4.2.1 Quantitative Computertomographie am axialen Messort.....	30
2.4.2.2 Periphere quantitative Computertomographie.....	32
2.4.3 Quantitative Ultraschallmessung (QUS)	33
2.4.4 Weitere Verfahren der Osteodensitometrie im Überblick.....	34
2.4.4.1 Dual Röntgen und Lasertechnologie	34
2.4.4.2 Magnetresonanztomographie	35
2.4.4.3 Ein-Energie-Photonen-Absorptiometrie (SPA).....	35
2.4.4.4 Zwei-Energien-Photonen-Absorptiometrie (DPA)	35
2.5 Digitale Radiogrammetrie (DXR).....	36
2.5.1 Überblick über die CAD-Techniken	36
2.5.2 Entwicklung der Digitalen Radiogrammetrie	37
2.5.3 Vergleich der Digitalen Radiogrammetrie mit den anderen Knochenmineraldichtemessverfahren	39
2.5.4 Klinische Wertigkeit und potentielles Einsatzspektrum der Digitalen Radiogrammetrie	41
2.6 Zielstellung der Promotionsarbeit	45

3. Patienten und Methoden	46
3.1 Das Studienkollektiv	46
3.1.1 Aquisition der Röntgenaufnahmen.....	50
3.1.2 Ausschlusskriterien	51
3.2 Die Digitale Radiogrammetrie	56
3.2.1 Systembeschreibung.....	56
3.2.2 Qualitätskontrolle und mögliche Fehlerquellen der Digitalen Radiogrammetrie ...	58
3.2.3 Messvorgang der Digitalen Radiogrammetrie	59
3.2.4 Kalkulation der Parameter für die Digitale Radiogrammetrie	61
3.2.5 Reproduzierbarkeit der Digitalen Radiogrammetrie	63
3.2.4.1 Inter- Röntgenbild-Reproduzierbarkeit	64
3.2.4.2 Intra- Röntgenbild-Reproduzierbarkeit	65
3.3 Statistische Auswertung.....	66
4. Ergebnisse.....	68
4.1 Altersabhängige Veränderungen der Parameter der Digitalen Radiogrammetrie differenziert nach dem Geschlecht.....	68
4.2 Evaluierung der Spitzenknochenmasse (Peak Bone Mass) für die Digitale Radiogrammetrie	77
4.3 Vergleich der Knochenmineraldichte, des Metacarpal-Index, der kortikalen Dicke und des metacarpalen Außendurchmessers in Abhängigkeit vom Alter	83
4.3.1 Altersbedingte Veränderungen der DXR-Parameter beim Mann	83
4.3.2 Altersbedingte Veränderungen der DXR-Parameter bei der Frau	85
4.3.3 Korrelationen der Kenngrößen der Digitalen Radiogrammetrie.....	87
4.4 Geschlechtsspezifischer Vergleich innerhalb der Altersgruppen.....	88
4.5 Jährlicher kortikaler Knochenmineraldichteverlust.....	90
4.6 Einfluss der Anfertigungsweise der Röntgenbilder auf die Knochenmineraldichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie.....	93
4.7 Einfluss der Händigkeit auf die Knochenmineraldichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie	99

4.8 Überblick der Ergebnisse basierend auf der primären Zielstellung.....	104
5. Diskussion.....	105
5.1 Einfluss der Messparameter auf die Ergebnisse der Digitalen Radiogrammetrie	105
5.2 Einfluss der Händigkeit auf die Knochenmineraldichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie	106
5.3 Parameterabhängige Bewertung und Einordnung der erhaltenen Normwerte für die Digitale Radiogrammetrie	109
5.4 Stellenwert der studieneigenen Referenzdaten im Hinblick auf das Kindes- und junge Erwachsenenalter	111
5.5 Überblick zur ethnischen Varianz der Knochenmineraldichte.....	113
5.5.1 Vergleich der studieneigenen Referenzdaten mit Normalwerten der afro-amerikanischen Ethnie	115
5.5.2 Vergleich der studieneigenen Referenzdaten mit Normalwerten der kaukasisch-amerikanischen Ethnie	117
6. Literaturverzeichnis.....	123
7. Anhang.....	135
Danksagung.....	135
Ehrenwörtliche Erklärung	137
Curriculum Vitae	138

1. Zusammenfassung

Die Digitale Radiogrammetrie gewinnt zunehmend an klinischer Bedeutung und konnte in einer Vielzahl von Studien ihren Wert in der Diagnostik der primären und sekundären Osteoporoseformen dokumentieren (Müller ME et al. 2003, Van Rijn RR et al. 2004, Bach-Mortensen P et al. 2006). In zahlreichen Studien gelang nicht nur der Nachweis einer engen Korrelation zwischen peripher gemessener DXA-BMD und DXR-BMD (Black DM et al. 2001, Ward KA et al. 2003), sondern es konnte ebenso gezeigt werden, dass die Verwendung der DXR-BMD eine Identifizierung von - durch Osteoporose frakturgefährdeten - Frauen in Form eines positiven als auch negativen Vorhersagewertes erlaubt (Jorgensen JT et al. 2000, Boonen S et al. 2005, Bach-Mortensen P et al. 2006). Obwohl die DXR eine Berechnung der BMD an einem für das Auftreten von Frakturen nicht repräsentativen Messort vornimmt, konnten Bouxsein ML et al. (2002) in einer prospektiven Verlaufsstudie mit einer Beobachtungsdauer von bis zu 5 Jahren dokumentieren, dass die DXR einen mit der Single-Photon Absorptiometrie vergleichbaren Vorhersagewert für Wirbelkörper-, Handgelenks- und Hüftfrakturen beinhaltet. Darüber hinaus wiesen Hyldstrup L et al. (2001a) in einer über 2 Jahre durchgeführten Studie nach, dass postmenopausale Frauen mit Bisphosphonat-Therapie eine signifikant geringere kortikale Porosität sowie eine Zunahme der DXR-BMD und des DXR-MCI zeigten und dass eine Hormontherapie zu einer signifikanten Zunahme der kortikalen Dicke (i.e. DXR-MCI) führte. Um eine Interpretation von Messergebnissen in der Osteodensitometrie zu vereinfachen und um eine interindividuelle Vergleichbarkeit von methodenspezifischen Messwerten gerade auch im Verlauf einer Erkrankung zu ermöglichen, wurde generell die Verwendung eines T- und Z-Scores etabliert. Hierdurch gelingt eine Differenzierung der Patienten nach der Schwere des Knochenmineraldichteverlustes basierend auf dem Ausmaß der negativen Standardabweichung. Die Graduierung einer Osteoporose orientiert sich in Europa nach den WHO-Richtlinien, basierend auf DXA-Messungen von Frauen am axialen Messort (Kanis JA et al. 2002). Diese Klassifizierung ist weder auf andere Knochendichtemessverfahren übertragbar, noch kann sie für andere ethnische Gruppen Verwendung finden. Für jedes Verfahren zur Bestimmung der Knochenmineraldichte muss demzufolge die Angabe eines methodenspezifischen T- und Z-Scores erfolgen, welcher auf geschlechtsspezifischen Normalwerten eines repräsentativen ethnisch homogenen Referenzkollektives beruht.

Im Rahmen dieser Dissertation konnten die erforderlichen repräsentativen Normalwerte für die Digitale Radiogrammetrie geschlechtsspezifisch (954 Frauen und 1.131 Männer) ermittelt

werden. Hierdurch ist eine zuverlässigere Vergleichbarkeit und Interpretation der DXR-Resultate gegeben, welches der klinischen Verbreitung der Digitalen Radiogrammetrie förderlich sein dürfte.

Für die Digitale Radiogrammetrie wurden bereits Normalwerte unterschiedlichster ethnischer Gruppen publiziert (Cummings S et al. 2000, Jiang Y et al. 2000, Pande KC et al. 2001, Shepherd JA et al. 2005, etc.). Im Vergleich zu vorliegenden Studien waren die deutschen DXR-Normalwerte der eigenen Studie charakteristischerweise höher als die DXR-BMD indischer und koreanischer Männer sowie chinesischer Frauen, ähnlich hoch für koreanische Frauen und deutlich niedriger verglichen mit Amerikanerinnen afrikanischer Abstammung. Die ethnische Varianz der DXR-Daten, insbesondere der studieneigenen deutschen Normalwerte, sind mit den jeweiligen Ergebnissen anderer Osteodensitometrieverfahren weitestgehend vergleichbar (Looker AC et al. 1995, Pollitzer WS und Anderson JJ 1989).

Bisher liegen zwei Publikationen zu deutschen Normalwerten der Digitalen Radiogrammetrie vor (Wüster C et al. 2000, Toledo VAM und Jergas M 2005), welche jeweils studienbedingte Limitationen aufweisen. Beide Studien basieren auf geringen weniger aussagekräftigen Kollektivgrößen mit 378 Frauen und 159 Männern (Wüster C et al. 2000) bzw. ausschließlich mit 540 Frauen (Toledo VAM und Jergas M 2005), wobei Toledo VAM und Jergas M (2005) keine Normalwerte für Männer evaluierten. Die hohe Bedeutung der Osteoporose beim Mann wird hingegen durch aktuelle Studienergebnisse zunehmend charakterisiert; nach einer multizentrischen europäischen Studie finden sich bei Männern über 50 Jahren in ca. 10% Wirbelkörperdeformierungen, die durch Osteoporose verursacht wurden (Drinka PJ et al. 1987). Außerdem ist bekannt, dass sich sekundäre Osteoporoseformen bei Männern häufiger manifestieren (Ringe JD und Dorst AJ 1994, Wüster C und Hadji P 2001).

Im Vergleich zu den eigenen Normalwerten dokumentieren beide Studien höhere Referenzdaten in den jeweiligen Altersstufen; die Zuverlässigkeit dieser Resultate ist jedoch eingeschränkt, da einerseits die ältere Softwareversion der Digitalen Radiogrammetrie verwendet wurde (Wüster C et al. 2000) und andererseits weder eine Konstanz der technischen Bildparameter noch ein Ausschluss von wesentlichen die Knochenmineraldichte beeinflussenden Faktoren im Rahmen eines ausschließlich retrospektiven Studiendesigns berücksichtigt wurden (Toledo VAM und Jergas M, 2005).

Die eigenen Studienergebnisse zeigen erwartungsgemäß einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied der DXR-Parameter mit höheren Werten für Männer, wie dies bereits von Wüster et al. (2000) dargelegt wurde. Hinsichtlich der altersabhängigen Veränderungen weisen beide Geschlechter eine akzentuierte Zunahme der

Knochenmineraldichte während des 15. bis 19. Lebensjahres auf. Insgesamt besteht ein Anstieg der DXR-BMD bis zur Peak Bone Mass von 1,18% pro Jahr für Männer und 1,70% pro Jahr für Frauen. Nach dem Erreichen der Peak Bone Mass zeigt sich ein kontinuierlicher Verlust an kortikaler Knochenmasse, welcher bei Frauen akzentuiert ist und seinen gravierensten Verlust zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr zeigt. Bei Männern konnte eine betonte Abnahme der DXR-BMD in den Altersbereichen 65 bis 69 und 80 bis 84 Jahren dokumentiert werden. Insgesamt bestand ein jährlicher kortikaler Knochenmasseverlust nach Durchlaufen der Peak Bone Mass von 1,06% bei Männern und 1,20% für Frauen.

Die Peak Bone Mass, welche als Grundlage für die Ermittlung des T-Scores gilt, stellt den höchsten durch ein bestimmtes Osteodensitometrieverfahren evaluierbaren Knochendichtemesswert jeweils getrennt nach Männern und Frauen dar und kann in Abhängigkeit der Messmethode durchaus variieren. Im Rahmen der Prävention der Osteoporose erlangt eine möglichst hohe Peak Bone Mass entscheidende Bedeutung, da ein in der Jugend erreichter hoher Ausgangswert der Knochenmineraldichte eine wichtige Knochenmassereserve im höheren Lebensalter darstellt. Die Peak Bone Mass erreicht ihr Maximum in einem Alter von ca. 35 Jahren und wird zu 70% durch genetische Faktoren, insbesondere durch die Körperkonstitution mit individuell variierender Körpergröße und Körpergewicht determiniert (Nguyen TV et al. 1998). Eigene Ergebnisse für die Digitale Radiogrammetrie ergaben eine Peak Bone Mass im Alter von 33 Jahren für Frauen (DXR-MCI: 0,528; DXR-BMD: 0,626 g/cm²) und von 48 Jahren für Männer (DXR-MCI: 0,487; DXR-BMD: 0,666 g/cm²). Dieser Sachverhalt ist auch mit Blick auf die anderen Knochendichtemessverfahren unter Berücksichtigung eines frühzeitigeren Pubertätsbeginns von Mädchen nachvollziehbar.

Abschließend konnte durch eigene Studienergebnisse gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verwendung von Röntenaufnahmen der dominanten und nicht-dominanten Hand darstellbar war. Somit sind DXR-BMD und DXR-MCI unabhängig von der Händigkeit zuverlässig interpretierbar, auch wenn die Werte der DXR-Parameter höher für die dominante, physisch aktivere Hand lagen. Gleichfalls bestand keine signifikante Differenz zwischen den geschlechtsspezifischen Normalwerten von mittels DXR analysierten Handaufnahmen und alternativ ausgewerteten Handgelenksaufnahmen. Wenn eine vollständige Abbildung der Ossa metacarpalia durch das Röntgenbild sichergestellt ist, demnach die Voraussetzung einer Konturidentifikation der Zielregion besteht, kann das DXR-System eine automatische Analyse realisieren und zuverlässige Resultate gewährleisten.

2. Einleitung

2.1 Der Referenzwert

Referenzwerte dienen der vergleichenden Gegenüberstellung eines einzelnen klinischen Messwertes mit Werten einer gesunden Referenzgruppe. Sie tragen somit zur Erstellung eines klinischen Befundes bei. Das Konzept der Referenzwerte beinhaltet eine Theorie für die Beurteilung von klinischen Analyseergebnissen und beschreibt sowohl deren Prinzipien als auch Verfahrensweisen für die Auswahl der Referenzpopulationen und die Gewinnung von Referenzwerten (Greiling H und Gressner AM 1989). Um Referenzwerte erheben zu können, sind verschiedene Ausgangsvoraussetzungen zu berücksichtigen (Greiling H und Gressner AM 1989):

- Das Konzept der Referenzwerte
- Die Auswahl der Individuen für die Ermittlung von Referenzwerten
- Die Vorbereitung der Individuen und die standardisierte Durchführung des Messvorgangs für die Ermittlung von Referenzwerten
- Die Kontrolle der analytischen Zuverlässigkeitskriterien bei der Ermittlung, dem Transfer und der Anwendung von Referenzwerten
- Die statistische Bearbeitung der ermittelten Referenzwerte und die Bestimmung der Referenzgrenzen
- Die Darstellung von beobachteten, im klinischen Umfeld evaluierten Werten zusammen mit den Referenzwerten.

Die Referenzwerte beruhen auf den Messwerten von klinisch gesunden Probanden, deren ethnische und sozio-ökonomische Herkunft beschrieben ist (so genannte Referenzindividuen). Hierbei ist insbesondere eine genaue Charakterisierung und Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien für das Referenzkollektiv zu gewährleisten. Die statistische Auswertung dieser Messwerte muss mit einer adäquaten Methode erfolgen, die für den Umfang und die Verteilung der Referenzwerte angemessen ist und muss anschließend dokumentiert werden. Der Begriff Referenzwert bezieht sich demzufolge auf ein detailliert beschriebenes Normwertkollektiv, bei dem genau festgelegte analytische und statistische Methoden eingesetzt werden (Dörner K 2001). Es gibt viele nationale und internationale Bemühungen zur Optimierung und Standardisierung der Methodenvielfalt (Greiling H und Gressner AM 1989). Von entscheidender Bedeutung für die medizinische Beurteilung klinischer

Analysewerte ist die statistische Bearbeitung der Referenzwerte, die zu den Referenzgrenzen bzw. den Referenzintervallen und somit zur Abgrenzung von gesunden versus kranken Befunden führt.

2.1.1 Kenngrößen in der osteologischen Diagnostik

Im klinischen Umfeld wird die Knochenmineraldichte häufig als T-Score und als Z-Score angegeben. Jedes Knochendichtemessverfahren benötigt zur Berechnung der T- und Z-Scores ein eigenes, ethnisch homogenes Referenzkollektiv mit geschlechtsspezifischer Differenzierung. Hieraus resultieren spezifische T- und Z-Scores für das jeweilige Messverfahren, die als Grundlage einer klinischen Einschätzung und Quantifizierung des individuellen krankheitsspezifischen Knochenmasseverlustes gelten. Die gemessenen Werte vergleicht man mit der maximalen Knochenmineraldichte (Peak Bone Mass) junger gesunder, männlicher bzw. weiblicher Erwachsener (T-Wert) oder mit der durchschnittlichen Knochenmineraldichte eines altersgleichen geschlechtsspezifischen Referenzkollektivs (Z-Wert). Der Z-Score zeigt die Patientenergebnisse als Abweichung von einer altersentsprechenden Kontrollgruppe, geteilt durch die Standardabweichung dieses Mittelwertes an (Grampp S 2002). Die Standardabweichung ist ein Maß für die biologische Variabilität:

$$\text{Z-Score} = \frac{\text{Messwert} - \text{Mittelwert des altersgleichen Referenzkollektivs}}{\text{Standardabweichung des altersgleichen Referenzkollektivs}}$$

$$\text{T-Score} = \frac{\text{Messwert} - \text{maximale Knochenmineraldichte geschlechtsspezifischer Erwachsener}}{\text{Standardabweichung des altersgleichen Referenzkollektivs}}$$

Durch die Adaption der Messwerte an das Geschlecht und insbesondere an das Alter gelingt dem Z-Score keine Berücksichtigung der altersphysiologischen Veränderung der Knochenmasse. Daher ist seine klinische Bedeutung im Vergleich zum T-Wert limitiert. Hauptargument ist, dass das Alter ebenfalls als eine wichtige Einflussgröße fungiert und daher den T-Wert in seiner klinischen Aussagekraft stärkt. Die klinische Bedeutung von T- und Z-Score wird weiterhin kontrovers beurteilt (Felsenberg D 2001).

Der Z-Wert wird des Weiteren häufig herangezogen, wenn prospektive Aussagen zum Frakturrisiko getroffen werden und hieraus die Entscheidung zu einem therapeutischen Regime zu treffen ist.

T-Wert: Der T-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives von jungen, geschlechtsgleichen gesunden Personen, das heißt zur Zeit der Spitzenknochenmasse. Der T-Wert ist demnach die Messung des Ist-Zustandes und wird verwendet, wenn das individuelle aktuelle Frakturrisiko objektiviert werden soll. Der T-Wert wird weiterhin auch bevorzugt herangezogen, wenn beurteilt werden soll, ob eine Fraktur osteoporoseassoziiert ist oder nicht (Felsenberg D et al. 2001). Der T-Wert ist mit der obsoleten Bezeichnung der „Frakturschwelle“ vergleichbar. Die Frakturschwelle ist definiert als die Grenze, unter welcher bei einer Messmethode 95 % der Patienten mit Frakturen liegen. Auf der Basis der WHO-Leitlinien legten Kanis JA und Glüer CC (2000) die Stadieneinteilung der Osteoporose anhand eines Schwellenwertes der Knochenmineraldichte fest, welche mittels DXA-Messungen (Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry oder Zwei-Energien Röntgenstrahl Absorptiometrie) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur von postmenopausalen Frauen ermittelt wurde. Heutzutage gilt die WHO Klassifikation nicht nur für die postmenopausale Osteoporose, sondern wird auch für die Charakterisierung der kortikoid-induzierten-Osteoporose und hinsichtlich der Osteoporose des Mannes erfolgreich angewandt (Campion JM und Maricic MJ 2003, Trivittayaratana W und Trivittayaratana P 2005). Diese Gradings sind hilfreich für die Abschätzung des Frakturrisikos und die Prävention osteoporotischer Frakturen (siehe auch Kapitel 2.3.2).

2.2 Der Knochen

2.2.1 Die Morphologie des Knochens

Der menschliche Körper besteht aus 220 einzelnen Knochen, welche unterschiedliche Formen und Größen aufweisen. Jeder Knochen ist nach einem sogenannten Leichtbauprinzip konstruiert und besteht von außen nach innen aus dem Periost (Knochenhaut), der Kompakta und der Spongiosa (Balkenwerk). Das gesamte Knochengewebe besteht zu 70-80 % aus kortikaler und zu 20-30 % aus spongiöser Matrixstruktur (Delling G und Vogel M 1992, Bartl R 2001).

Das Periost ist eine mit zahlreichen Gefäßen und Nerven versorgte Bindegewebsschicht, welche in eine zellreiche, knochenbildende Innenschicht und eine faserreiche äußere Schicht differenziert werden kann (Voss-Herrlinger 1985).

Die Kortikalis, auch Substantia compacta genannt, besteht aus kleineren, konzentrisch angeordneten, längsverlaufenden Knochenlamellen, den Osteonen, und den sie umgebenden

interstitiellen Lamellen (Reste von älteren Osteonen). Zur Blutversorgung und Zellintegrität gibt es das System der Haver'schen Kanäle, welche im Zentrum der Osteonen in Längsrichtung verlaufen, und das System der Volkmann'schen Kanäle, welche in querer oder schräger Richtung die Haver'schen Knochenkanäle miteinander verbinden und einen Kontakt zu den peripheren Gefäßen herstellen. Die Lamellensysteme sind an ihren Berührungspunkten verschiebbar und demzufolge können mechanische Belastungen bis zu einem bestimmten Grad durch die Kortikalis neutralisiert werden (Voss-Herrlinger 1985). Der kortikale Knochenanteil ist sehr dicht strukturiert, bis zu 90 % kalzifiziert, und weist ein sehr niedriges Oberflächen-Volumen-Verhältnis auf.

Die Substantia spongiosa besteht aus einem viel verzweigtem Netz feiner Knochenbälkchen, den Trabekeln. Bei Belastung, wie zum Beispiel durch Druck und Dehnung, ist nicht nur eine Verdickung der Kompakta festzustellen, sondern – bedingt durch das Leichtbauprinzip der Knochenmatrix – auch eine strukturelle Anpassung der Spongiosa. Somit bewirken hohe Druck-, Zug- und Scherkräfte eine funktionelle Anpassung in Form einer Hypertrophie und Volumenzunahme des Knochens, sowie einer belastungsabhängigen Ausrichtung der Knochen trabekel (Pauwels F 1973, Chilibeck PD et al. 1995). Der spongiöse Knochen ist trabekulär gegliedert und konsekutiv durch eine große Oberfläche gekennzeichnet. Der spongiöse Knochenstoffwechsel beträgt in seinem fortwährenden ossären Umbau ungefähr 25%, der kortikale Metabolismus dagegen nur 2,5% des möglichen Gesamtumbaupotentials des Körpers (Bartl R 2001). Obwohl Männer größere Knochen volumina als Frauen besitzen, ergaben die Proportionen von kortikalem und spongiösem Knochen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern (Bell KL et al. 1999). Insgesamt unterliegt die Kortikalis einem reduzierten Knochenstoffwechsel.

In den Zwischenräumen der Spongiosabälkchen befindet sich das blutbildende Knochenmark. Die Knochensubstanz besteht aus Mineralien (49-65 %), organischer Matrix (25-39 %) und Wasser (ca. 10 %), wobei die Mineralien die Festigkeit des Knochens gegen Druck, Zug, Biegung und Torsion bewirken (Linß W und Halbhuber KJ 1990). Hauptbestandteil der Mineralien (anorganische Bestandteile) ist das Hydroxylapatit (85% Kalziumphosphat, 10% Kalziumcarbonat, 1,5% Magnesiumphosphat, Kalziumfluorid, Kalziumchlorid und Alkalisalze). Die organische Knochenmasse besteht aus ossären Zellen, welche hochmolekulare Proteine (z.B. Kollagene, Glykoproteine oder Proteoglykane) sezernieren, die wiederum eine extrazelluläre Matrix bilden (Linß W und Halbhuber KJ 1990).

Insbesondere durch die Verbindung organischer und anorganischer Substanzen harmonisieren die widersprüchlichen Eigenschaften Festigkeit und Elastizität im Knochen (Waldeyer A und

Mayet A 1993). Das Verhältnis von kortikaler zu spongiöser Knochenmatrix differiert je nach Skelettanteil erheblich, so dass an verschiedenen Messorten erhobene Knochenmineraldichtewerte nicht generell repräsentativ und miteinander vergleichbar sind (Heilmann P et al. 1998). Beispielsweise besitzt die Lendenwirbelsäule 75%, der proximale Femur 50% - 70%, der Kalkaneus 70% und der distale Radius 25% an spongiöser Knochenpartition (Bartl R 2001).

2.3 Die Osteoporose als Krankheitsbild



Abb. 1 Der Knochenumbau im Verlaufe des menschlichen Lebens

2.3.1 Definition

Der Begriff Osteoporose wurde 1993 auf dem „Fourth International Symposium on Osteoporosis“ in Hongkong (Ringe JD 1993, Semler J und Braun J 2001) definiert:

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit erhöhter Frakturneigung“.

Zurzeit gibt es in Deutschland 5 bis 7 Millionen Menschen, die an Osteoporose erkrankt sind. Mehr als 120.000 Personen (Osteoporose-Erkrankte) erleiden jährlich einen Oberschenkelhalsbruch. Die Kosten für die Behandlung dieser Frakturen und deren Folgekosten liegen in Deutschland bei 4,5 bis 5 Milliarden Euro pro Jahr. Das Krankheitsbild Osteoporose wird jedoch nach wie vor in seiner klinischen Relevanz (Umbauvorgänge des Knochens mit einhergehender Körperkonstitutionsveränderung, siehe auch Abb. 1) unterschätzt, so dass allein in Deutschland circa 45% der Patienten keiner adäquaten Therapie zugeführt werden. Nur 10-15% der Patienten erhalten demnach eine dem aktuellen Stand entsprechende Kombinationstherapie aus Bisphosphonaten, Kalzium und Vitamin D - Präparaten.

Abbildung 2 zeigt exemplarisch den sagittalen Schnitt durch einen gesunden Wirbelkörper (links) im Vergleich zu einem osteoporotischen Wirbelkörper mit einer deutlich sichtbaren Rarefizierung der trabekulären Knochenmatrix (rechts).

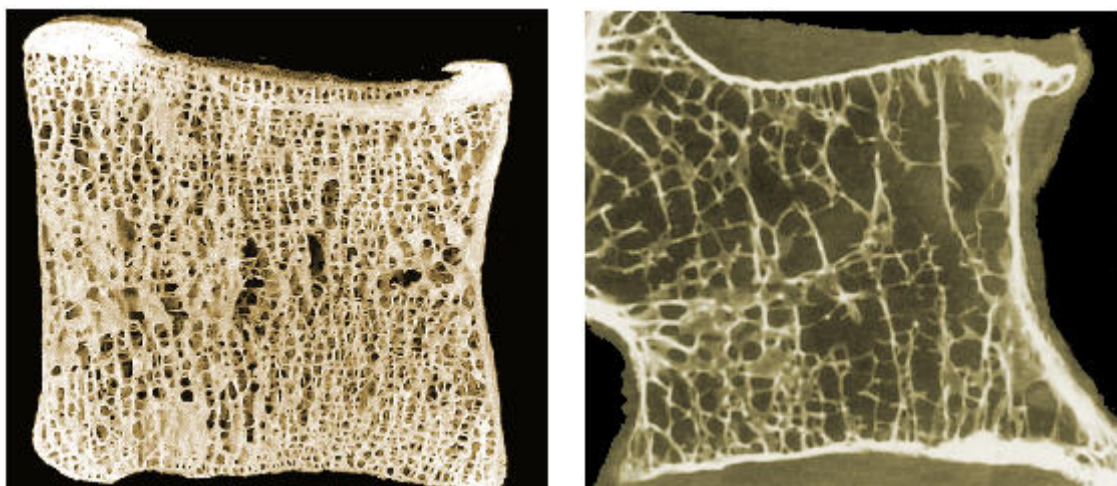


Abb. 2 Gesunder Wirbelkörper links (histologisches Bild) im Vgl. zu einem osteoporotischen Wirbelkörper rechts (sagittale CT-Aufnahme)

In Abbildung 3 wird deutlich, dass das Ausmaß der Rarefizierung der trabekulären Knochenmatrix und demzufolge der Beginn der Osteoporose, wie hier beispielsweise am Schenkelhals, nicht an allen Lokalisationen gleichermaßen stark zu verifizieren ist.

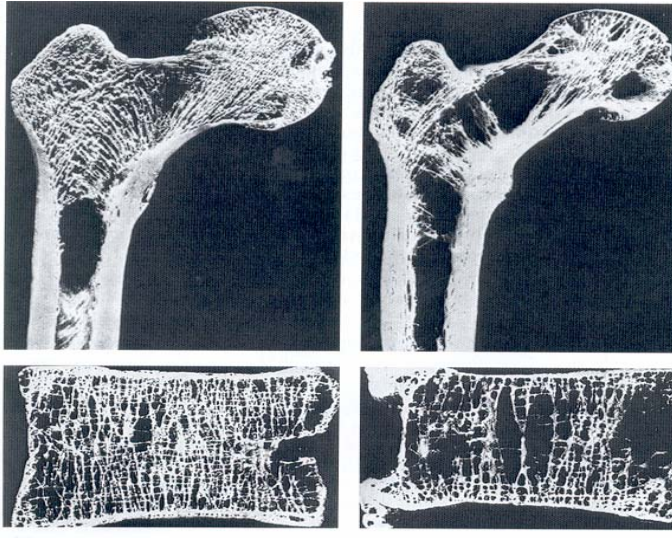


Abb. 3 Anatomisches Präparat des Femurs (oben) bzw. Wirbelkörpers (unten), links mit normaler Morphologie, rechts bei Osteoporose

2.3.2 WHO-Einteilung der Osteoporose

Die WHO-Richtlinien gelten originär nur für postmenopausale Frauen kaukasischer Rasse basierend auf DXA-Messungen an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur. In zunehmendem Maße finden die Richtlinien der WHO auch Anwendung bei prämenopausalen Frauen, Kindern und Männern (Campion JM und Maricic MJ 2003, Wüster C und Hadji P 2001).

Auf der Basis der WHO-Richtlinien wurden von Kanis et al. (2002) folgende Graduierungen der Schweregrade einer Osteoporose für postmenopausale, kaukasische Frauen, basierend auf dem T-Score (siehe Kapitel 2.1.1), etabliert:

1. Normaler Knochen (siehe Abb. 4)

Die Knochenmineraldichte weicht um weniger als 1 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert der maximalen Knochenmineraldichte ab.

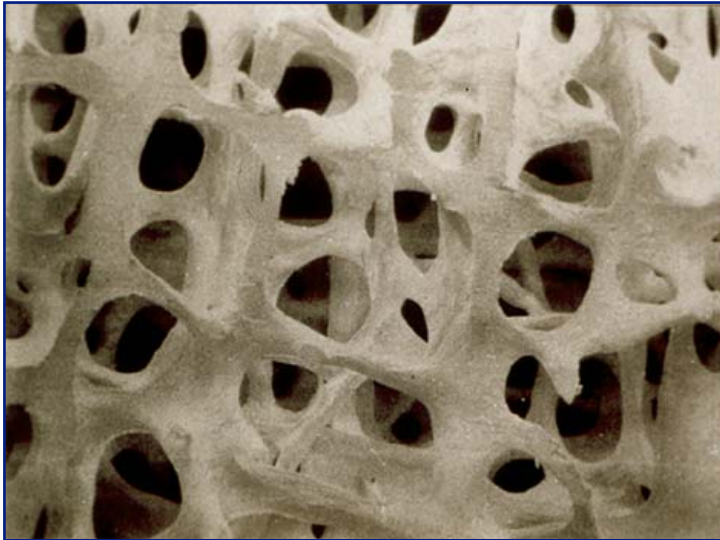


Abb. 4 Gesunde spongiöse Knochenmatrix mit zahlreich vernetzten, kräftigen Trabekelstrukturen

2. Erniedrigte Knochenmasse (Osteopenie)

Die Knochenmineraldichte weicht negativ um mehr als 1 und weniger als 2,5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochenmineraldichte ab.

3. Präklinische Osteoporose (siehe Abb. 5)

Die Knochenmineraldichte weicht negativ mehr als 2,5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochenmineraldichte ab. Wirbelkörpereinbrüche oder Frakturen liegen noch nicht vor.

4. Manifeste schwere Osteoporose

Die Knochenmineraldichte weicht negativ mehr als 2,5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochenmineraldichte ab. Gleichzeitig treten erste osteoporosebedingte Frakturen auf. Zu unterscheiden sind schmerzhafte Wirbelkörpereinbrüche von immobilisierenden extravertebralen Frakturen.

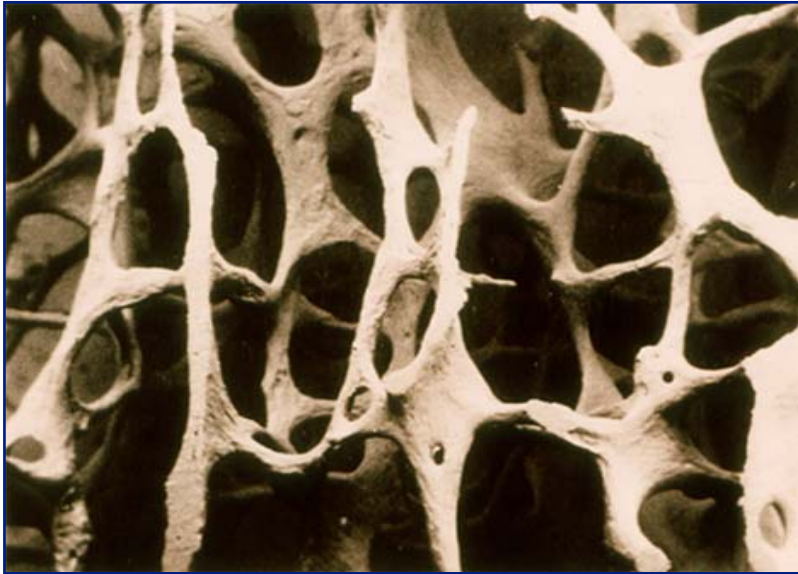


Abb. 5 Osteoporotische, spongiöse Knochenmatrix mit massiven Trabekelverschmälerungen und Rarefizierung als auch Dyskontinuität der Trabekel

Eine geringere Anzahl epidemiologischer Studien untersuchte die Häufigkeit der Osteoporoseerkrankungen bei Männern, welche im Vergleich zu Frauen nur halb so oft diagnostiziert werden (Wüster C und Hadji P 2001), denen jedoch eine ebenso bemerkenswerte klinische Bedeutung zukommt. Drinka PJ et al. (1987) dokumentierten bei 116 Männern mit einem Alter von über 65 Jahren anhand von Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bei 11% der Männer eine signifikante Wirbelkörperhöhenminderung im Sinne von Frakturen und bei 2% der Patienten mehrere Frakturen. Einer multizentrischen europäischen Studie zufolge finden sich bei Männern mit einem Alter von über 50 Jahren in ca. 10% Wirbelkörperdeformierungen, die durch Osteoporose verursacht wurden (Drinka PJ et al. 1987).

Des Weiteren ist bekannt, dass gerade sekundäre Osteoporoseformen bei Männern häufig existent werden (Wüster C und Hadji P 2001). Etwa 25-50% weisen nur eine primäre bzw. idiopathische Osteoporose auf (Pietschmann P et al. 2004, Resch H et al. 1992, Ringe JD 1998). Bei Männern spielen insbesondere Risikofaktoren wie Langzeitkortikoidtherapie (29%), starker Alkohol- (28%) und Nikotinabusus (26%), Hypogonadismus (18%) und Hyperkalzurie (14%) eine bedeutsame Rolle hinsichtlich der Manifestation einer sekundär induzierten Osteopathie (Ringe JD und Dorst AJ 1994).

2.3.3 Der Knochen als metabolisch aktives Gewebe

Im Knochengewebe finden zufallsabhängige und gezielte Umbauvorgänge statt. Das Umbauziel ist die Wiederherstellung des durch Belastung (mikro)traumatisierten Knochens, die Aufrechterhaltung des Mineralstoffhaushaltes und die Anpassung an eine veränderte Belastungsbedingung (Burr DB 2002). Folglich kommt es beim „Modeling“ (Knochenaufbau) zu einer Knochenmasseerhöhung und gegebenenfalls auch zur einer Formveränderung des Knochens. Das normale Knochenwachstum endet ungefähr mit dem zwanzigsten Lebensjahr. Nach Beendigung des Knochenwachstums besteht jedoch im Erwachsenenalter weiterhin ein ständiger und hoch aktiver Knochenumbau, der auch als „Remodeling“ bezeichnet wird (Bartl R 2001). Für den ständigen Auf- und Abbau der Knochenmatrix sind bis zu 5 Millionen sogenannter „Basic multi-cellular units“ (BMUs) verantwortlich (Delling G und Vogel M 1992). Sie fungieren als funktionelle Einheiten, in denen Osteoblasten und Osteoklasten integrativ wirken (Frost HM et al. 2002, siehe auch Abb. 6). Überwiegt der Knochenabbau innerhalb der BMUs, so findet sich eine erhöhte Osteoklastenanzahl und eine gesteigerte Osteoklastenaktivität, wie dies üblicherweise für sekundäre Osteoporoseformen zutrifft.



Abb. 6 Histologische Übersicht bezüglich der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Zelltypen

Das Remodeling ist ein dynamischer Prozess und tritt zeitgleich bei ca. 20% der trabekulären und 5% der kortikalen Knochenoberfläche auf (Frost HM 1989). Sowohl die mechanischen

Impulse, als auch die hormonellen und metabolischen Faktoren kontrollieren den Knochenumbau (Harada S und Rodan GA 2003, Karsenty G 1999).

Wichtige Mediatoren des Knochenstoffwechsels, außer den hormonellen Faktoren wie beispielsweise dem Östrogen (Lee K et al. 2003), sind die verschiedenen Zytokine, insbesondere das RANKL-OPG-System. RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) gilt als zentraler Regulator des Knochenstoffwechsels. Dieses Zytokin ist der Tumor Necrosis Factor Familie (TNF) zuzuordnen und existiert in membrangebundener und löslicher Form, wobei RANKL in erster Linie von Osteoblasten und Stromazellen exprimiert wird (Priemel M et al. 2006). Umfangreiche molekular- sowie zellbiologische Untersuchungen belegen, dass sich unter anderem auch die Osteoporose auf Störungen des OPG/RANKL/RANK- Systems zurückführen lässt (Teitelbaum SL 2000). So deutet nach einer Studie von Eghbali-Fatourehchi G et al. (2003) der Nachweis erhöhter RANKL Expression im Knochenmark postmenopausaler Frauen auf eine pathophysiologische Einbindung des RANKL-/RANK-Systems in den postmenopausalen Knochenmasseverlust hin.

Durch die Bindung des RANK Liganden an seinen spezifischen Rezeptor RANK, der sich auf Osteoklastenvorläuferzellen und Osteoklasten befindet, kommt es zur Auslösung einer Signalkaskade und Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie zum Beispiel dem Nekrosefaktor-kappa-B.

Die Hauptwirkung von RANKL besteht in einer akzentuierten Differenzierung, Proliferation und Aktivierung von Osteoklasten. Als Gegenspieler von RANKL wirkt OPG (Osteoprotegerin), ein löslicher Rezeptor, welcher als „decoy receptor“ an RANKL mit hoher Affinität bindet und die biologische Wirkung von RANKL neutralisiert. OPG wird von verschiedenen Zelltypen, vor allem von Osteoblasten sezerniert. Ein unausgeglichenes RANKL/OPG Verhältnis von RANKL mit forciertem konsekutivem Knochenabbau besteht bei der postmenopausalen Osteoporose und bei der glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Eine kurzzeitige Glukokortikoidtherapie reduzierte bei Patienten mit Nierenerkrankungen neben dem Osteokalzin- auch den OPG-Serumspiegel um etwa 30% (Saskai N et al. 2001).

Der Knochenabbau beginnt mit einer Aktivierung von Osteoklastenvorläuferzellen und deren Differenzierung zu aktiven Osteoklasten. Mit Hilfe der Kollagenase-Produktion der aktivierten Osteoklasten, wird die oberste Schicht des Knochens arrodirt und diese für die resorptive Aktivität des Bürstensaumes der Osteoklasten vorbereitet. Ein basaler Bürstensaum ist die Voraussetzung für die Resorptionsfunktion des reifen Osteoklasten. Durch Säurepumpen werden H⁺-Ionen und Enzyme freigesetzt, die die Kollagene und Mineralien

des Knochens auflösen (Roodmann GD 1996). Der Osteoklast nimmt die in dieser Form gewonnenen Abbauprodukte auf und befördert diese über Transportsysteme in den Extrazellulärraum (Kleerekoper M 1996). Parallel zum Abbau der Knochensubstanz erfolgt auch die Knochenneubildung. Die Abstimmung zwischen Osteoklast und Osteoblast wird „Coupling“ genannt, wobei IL-1, Prostaglandin E2 und ein Zell-Zell-Kontakt als Kopplungssignale diskutiert werden (Suda T et al. 1997). Die Neubildung wird über von Osteoklasten aktivierte Osteoblasten vermittelt, welche das Osteoid (neuen Knochen) sezernieren. Ungefähr jeder zehnte Osteoblast wird in das Osteoid eingelagert (Delling G et al. 1990) und zum Osteozyten transformiert. Nach der Matrixproduktion kommt es zu einer Osteoidreifung und anschließend zur Mineralisierung der Matrix durch Hydroxyapatit-Anlagerung an die Kollagenfibrillen (Kleerekoper M 1996).

Der gesamte Knochenumbauzyklus dauert circa 90 Tage (Calvo MS et al. 1996). Beginnend mit der 1-4 -wöchigen Resorptionsphase und anschließender 1-2 -wöchiger Umschaltphase (Delling G et al. 1990) folgt die 2- monatige Zeit der Matrixbildung durch den Osteoblasten (Frost HM 1983 und 1989). Als pathogonomische Grundlage der primären und sekundären Osteopathien dauert der Knochenabbau nur halb so lang wie der Knochenaufbau. Schließlich benötigt die Osteoidreifung mit darauffolgender Mineraleinlagerung 3-4 Monate. Dann verbleibt der neugebildete Knochen für ca. 900 Tage in einem Ruhezustand, bis ein erneutes Remodeling einsetzt (Delling G und Vogel M 1992).

2.3.4 Pathogenetische Einteilung der Osteoporose

Neben der klinischen Einteilung (siehe Kap. 3.2.2) der Osteoporose ist die ätiologische Differenzierung in **primäre** und **sekundäre Osteoporose** ebenso von klinischer Relevanz (Bartl R 2001).

Im Gegensatz zu den primären Osteoporosen, weisen die sekundären Osteopathien zusätzliche Grunderkrankungen als elementare Krankheitsauslöser auf (siehe Kap. 2.3.4.1 und 2.3.4.2).

2.3.4.1 Primäre Osteoporosen

Die primären Osteoporoseformen sind einteilbar in die idiopathische Osteoporose, sowohl der juvenilen als auch der adulten Patienten, wobei vor allem das Alter, weniger die Lokalisation der Demineralisation das Unterscheidungskriterium darstellt. Die weltweit häufigste Form der Osteoporose ist die postmenopausale Osteoporose Typ I, welche zumeist zwischen dem 51.-75. Lebensjahr durch einen Östrogenmangel induziert wird. Der Beginn des postmenopausalen Status wird zwischen dem 48. Lebensjahr bei chinesischen Frauen

(Wu XP et al. 2003) und dem 55. Lebensjahr für norwegische (Berntsen GKR et al. 2001) und italienische Frauen (Guglielmi G et al. 1999) angegeben. Black DM et al. (2001) gaben für ihr Studienkollektiv von 564 kaukasischen Amerikanerinnen die Menopause bei >50 Jahren an, währenddessen Jörgensen JT et al. (1999) ein Alter von 49 Jahren bei einem dänischen Normwertkollektiv erhoben und Iki M et al. (2001) 50 Jahre für japanische Studienteilnehmerinnen feststellten. In der eigenen Studie wurde der Beginn des postmenopausalen Status deutscher Frauen einerseits aufgrund der signifikanten Abnahme der DXR-BMD in der Altersgruppe der 50-55 jährigen Frauen (siehe Tab. 11 und 17) im Vergleich zur Peak Bone Mass und andererseits infolge der obigen Veröffentlichungen auf ≥ 50 Jahre avisiert. 30% der postmenopausalen Frauen erkrankten an der postmenopausalen Osteoporose, wobei hier vor allem der spongiosabetonte Knochenmasseverlust im Vordergrund steht. Zumeist findet ein kontinuierlicher Übergang zur senilen Osteoporose Typ II statt, welche ab dem siebzigsten Lebensjahr manifest wird. Hierbei ist generalisiert sowohl die Spongiosa als auch die Kompakta involviert. Klinisch auffällig wird die senile Osteoporose häufig durch Schenkelhals-, Becken- und Radiusfrakturen (siehe Tab. 1). Etwa 95% der Patienten leiden an der postmenopausalen oder senilen Form der Osteoporose.

Tab. 1 Gliederung und Definition der primären Osteoporoseformen

Idiopathische juvenile Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - seltene Erkrankung präpubertärer Kinder (zwischen 8. und 14. Lebensjahr) - Wirbelkörperkompressionsfrakturen und starke Rückenschmerzen
Idiopathische Osteoporose junger Erwachsener	<ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungsalter zwischen 30. und 50. Lebensjahr - betrifft vor allem Männer - Frakturlokalisation betont axial
Postmenopausale Osteoporose (Typ I)	<ul style="list-style-type: none"> - häufigste Osteoporoseform - Manifestationsalter zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr als Folge eines Östrogenmangels - etwa 30% aller Frauen erkranken nach der Menopause - vorwiegend spongiöser Knochenabbau - gehäuft Wirbelkörper-, Femur- und distale Radiusfrakturen - in der Regel kontinuierlicher Übergang in eine Senile Osteoporose (Typ II)
Senile Osteoporose (Typ II)	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestationsalter nach dem 70. Lebensjahr bei Frauen und Männern (Verhältnis 2:1) - zunehmender kortikaler Knochenverlust - Fortbestehen des spongiösen Knochenabbaues - gehäuft Schenkelhals-, Becken- und Radiusfrakturen

2.3.4.2 Sekundäre Osteoporosen

Sekundäre Osteoporosen umfassen etwa 5% aller Osteopathien, verursachen aber ca. 20% der osteoporosebedingten Frakturen (Bartl R 2001). In Tabelle 2 sind die wichtigsten sekundären Osteoporoseformen aufgeführt.

Einen besonderen Stellenwert hat die am häufigsten vorkommende glukokortikoid - induzierte – Osteoporose. Michel BA et al. berichten in einer Studie von 1991, dass 34 % der Frauen mit einer Glukokortikoidtherapie von mindestens 5 mg täglich innerhalb von 5 Jahren eine Fraktur aufwiesen. Mit einer Glukokortikoidtherapie werden eine Vielzahl von systemischen Grunderkrankungen, wie z.B. die rheumatoide Arthritis (relatives Frakturrisiko: 1,5–5,2), die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (relatives Frakturrisiko: 2,5) und die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (keine sicheren Frakturrisikodaten vorhanden) behandelt.

Während der steroideigene anti-inflammatorische Effekt osteoprotektiv wirkt, fördern die Glukokortikoide andererseits durch Hemmung der Osteoblasten sowie durch die Suppression der intestinalen Kalziumresorption den Knochenabbau (Sambrook PN und Jones G 1995).

Das OPG/RANK/RANKL- System hat erwiesenermaßen einen großen Einfluss auf die Knochenumbauvorgänge (siehe Kapitel 2.3.3).

Neben der mittels Osteodensitometrie bewiesenen Verminderung der Knochenmineraldichte durch lang anhaltende Steroideinnahme legten Peel NF et al. (1995) in einer Studie dar, dass unter Steroidtherapie zusätzlich eine Verschlechterung der qualitativen Eigenschaften des Knochens gefördert wird (i.e. Reduktion der trabekulären Vernetzung und Mikroarchitektur). Um den osteokatabolen Effekt der Steroide zu limitieren, wird eine zeitlich limitierte Applikation hoher Steroiddosen (sogenannte Stoßtherapie) im akuten Schub der Grunderkrankung als empfehlenswert angesehen, während im Weiteren ein langsames Ausschleichen der Kortisontherapie unter Beobachtung des Krankheitsverlaufes erfolgen sollte (Sambrook PN und Jones G 1995).

Tab. 2 Gliederung und Definition der häufigsten sekundären Osteoporoseformen

Glukokortikoid induzierte Osteoporose (GIO)	<ul style="list-style-type: none"> - der endo- bzw. exogene Hyperkortisolismus bewirkt eine direkte Hemmung der osteoblastären Knochenmatrixsynthese und stimuliert indirekt die Osteoklasten durch das RANKL- / OPG- System - reduzierte trabekuläre Knochenmineraldichte - häufig Wirbelkörper- und distale Radiusfrakturen
Rheumatologisch/immunologisch bedingte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - häufigste Komplikation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis <ul style="list-style-type: none"> - Osteoklastenstimulation durch Zytokine (TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-6) bzw. RANKL/OPG-System - Vitamin D Mangel, Kalziummalabsorption - Inaktivität, Immobilität - Steroidtherapie mit Manifestation einer GIO
Nephrologisch bedingte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - gestörter Vitamin D Metabolismus, einhergehend mit erniedrigter Kalziumresorption im Darm und erhöhter Parathormonsekretion (der Epithelkörperchen) mit der Folge einer gesteigerten Kalziummobilisation aus dem Knochengewebe - existent bei chronischer Niereninsuffizienz, Zustand nach Nierentransplantation oder während der Hämodialyse
Onkologisch bedingte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - multiple Manifestation osteolytischer Knochenmetastasen (z.B. Mammakarzinom) - Aktivierung des RANKL- / OPG- Systems
Hepatische/enterologische/alimentär bedingte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - Störung des Vitamin D- und Kalziumstoffwechsels durch chronische Lebererkrankungen oder Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz, Malabsorptionssyndrome, Z.n. Dünndarmresektion, Sprue, Zöliakie u.v.m.)
Hämatologisch/myelogen bedingte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - durch direkte Störung des Knochenumbaus z.B.: <ul style="list-style-type: none"> - multiples Myelom (Osteoklasten-aktivierende Faktoren der Myelomzellen mit einem Einfluss auf das RANKL- / OPG- System) - Polycythaemia vera, chronisch myeloische Leukämie (induziert durch expansive hämatopoetische Hyperplasie mit Ausbildung einer „Verdrängungsosteoporose“)
Genetisch bedingte Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - genetische Determinierung der „Peak Bone Mass“ mit frühzeitigem prämenopausalem Knochenmasseverlust - Vitamin-D-Rezeptor-Gendefekt - Osteogenesis imperfecta - Turner-, Marfan-, Klinefelter-Syndrom

Durch Fortschritte in der Transplantationsmedizin während des letzten Jahrzehntes sollte auch ein immer größeres Augenmerk auf die Osteoporose nach Organtransplantation gerichtet werden. So nehmen nicht nur die Transplantationszahlen von Leber, Niere, Pankreas, Lunge und Herz immer weiter zu, sondern die auf diese Weise behandelten Patienten weisen eine sich fortwährend reduzierende Mortalität auf. Die entscheidende Rolle bei dieser Form der Osteoporose spielt die Immunsuppression mit Glukokortikoiden, Cyclosporin A und dem Wirkstoff Tacrolimus (gewonnen aus dem Bodenpilz *Streptomyces tsukubaensis*). Lebererkrankungen führen über eine verminderte Vitamin D-Metabolisierung zu einer Reduktion der Knochenmasse, welche aber auch nach einer erfolgreichen Lebertransplantation weiter voranschreiten kann (Monegal A et al. 2001). Ebenso zeigen auch nierentransplantierte Patienten bereits präoperativ eine renale Osteopathie und damit eine verminderte Knochenmineraldichte, welche innerhalb der ersten postoperativen Jahre einen weiter zunehmenden Abfall aufweisen kann (Grotz WH et al. 1995, Mentzel HJ et al. 2005). Ein erhöhtes Osteoporoserisiko zeigen auch herztransplantierte Patienten, bei denen schon präoperativ eine verminderte Knochendichte, verursacht durch Diuretika, sekundären Hyperparathyreoidismus und verminderte physische Aktivität, besteht (Glendenning P et al. 1999). Diese Patienten weisen auch postransplantationem ein gesteigertes Frakturrisiko auf. (Lee AH et al. 1994).

2.4 Knochenmineraldichtemessverfahren

Die verschiedenen Knochenmineraldichtemessverfahren stellen einen wesentlichen Aspekt sowohl in der Erkennung und Einteilung, als auch in der Verlaufskontrolle der verschiedenen Krankheitsbilder, insbesondere der weit verbreiteten Osteoporose, welche eine Verminderung der Knochenmineraldichte aufweist, dar. Nachfolgend sollen hier die verschiedenen Knochenmineraldichtemessverfahren kurz vorgestellt werden.

2.4.1 Zwei–Energien–Röntgenstrahl-Absorptiometrie (DXA)

In den Leitlinien des Dachverbandes Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (DVO) wird die DXA als alleinige Knochenmineraldichtemessmethode empfohlen, da nach derzeitiger Datenlage nur für dieses Verfahren prospektive Studien zur Einschätzung des Frakturrisikos und verschiedener medikamentöser Therapieeffekte vorliegen (siehe Leitlinien vom April 2006 des DVO).

Mit Hilfe der DXA kann die Knochenmineraldichte an der Wirbelsäule, am Schenkelhals und am Unterarm bzw. für den ganzen Körper ermittelt werden.

Zunehmend sind ausschließlich peripher messende DXA-Geräte (z.B. EXA 3000 Osteosys, Ecomed, Seoul, Südkorea) mit Messlokalisationen am Calcaneus sowie am distalen Radius verfügbar, deren klinische Relevanz zu evaluieren ist.



Abb. 7 Darstellung des DXA-Gerätes Hologic Discovery (Hologic Inc. Waltham, USA)

Die handelsüblichen DXA-Geräte bestehen aus einer Strahlenquelle im sogenannten C-Arm, dem Detektorsystem, dem Untersuchungstisch mit Lagerungsmatte und Positionierungshilfen. Außerdem wird ein Arbeitsplatz mit Computer, Software und Drucker, als auch ein Lendenwirbelsäulen-Phantom zur Qualitätsüberwachung vorgehalten (siehe Abb. 7).

Der Untersuchungstisch besitzt einen mechanischen X/Y-Achsenantrieb, an dem der C-Arm mit der Röntgenstrahlenquelle befestigt ist. Die Röntgenröhre arbeitet mit einer Röntgenspannung von 140 kV, einem Röhrenstrom von 10 mA und mit einer Aluminiumfilterung von 14 mm. Die Strahlenexposition beträgt 10 μ Sv und ist damit relativ niedrig (Peel NF et al. 1994).

Unterhalb des Patientenlagerungstisches befindet sich die Detektoreinheit, welche die Strahlung nach Penetration des Untersuchungsobjektes auffängt. Diese Informationen werden von einem Computersystem verarbeitet und ausgewertet. Die Knochenmineraldichtemessung

mit dem DXA-Verfahren beinhaltet einen Präzisionsfehler von 1-2% (Bartl R 2001, Felsenberg D 1995).

Die mittels DXA erfasste Knochenmineraldichte ist keine echte physikalische Dichte, sondern eine Flächendichte (g/cm^2). Das Messergebnis wird daher einerseits durch den Knochenmineraldichtegehalt und andererseits durch den Knochendurchmesser beeinflusst, wobei das Frakturrisiko wesentlich vom Durchmesser eines Knochens mitbestimmt wird (Osteoporose 2005, 2.Auflage).

Wie schon Bolotin HH et al. (2004) in ihrer Studie aufzeigen, hat die Erhebung der Knochenmineraldichte mittels der DXA eine Ungenauigkeit, welche durch den Weichteilfehler entsteht. Dieser Weichteilfehler ist je nach Knochenstruktur unterschiedlich. Er differiert bei Messungen der Lumbalwirbelkörper zwischen 25% bei gesunden Patienten bis hin zu 50% Abweichung der Messergebnisse bei Osteoporosepatienten. Für die Messungen mittels DXA im Bereich des distalen Radius konnten Abweichungen bis zu 35% bei Osteoporosepatienten erhoben werden (Bolotin HH et al. 2004).

2.4.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

2.4.2.1 Quantitative Computertomographie am axialen Messort

Die Quantitative Computertomographie wurde in den 80er Jahren (Rüeggsegger P et al. 1976) zu einem klinisch weit verbreiteten Verfahren, mit dem Ziel einer Bestimmung der Knochenmineraldichte an der Wirbelsäule, weiterentwickelt und stellt neben der DXA ein etabliertes, jedoch nach DVO-Leitlinien nicht empfohlenes Standardverfahren in der Osteodensitometrie dar. Die entscheidenden Vorteile der QCT im Vergleich zur DXA (siehe Kap. 2.4.1) sind die exakte dreidimensionale Lokalisation des Messvolumens, die isolierte Erfassung dieses Volumens ohne Überlagerung des umgebenden Weichteilgewebes und die Separation des trabekulären und kortikalen Knochens (Njeh CF und Genant HK 2000, Niedhart C et al. 2003). Da die stoffwechselaktivere Spongiosa selektiv gemessen werden kann, können Störungen der Mineralisation bereits frühzeitig erkannt und deren Krankheitsverläufe in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie effektiv überwacht werden (Lettgen B et al. 1996). Die Knochenmineraldichteresultate werden innerhalb der definierten Auswerteregion bestimmt und als Knochenmineraldichte (BMD) in g/cm^3 angegeben. (Glüer CC et al. 1988, Rosenthal DI et al. 1989).

Die Quantitative Computertomographie beinhaltet einen handelsüblichen CT-Scanner mit dazugehöriger spezieller Software.

Das QCT-Standardverfahren basiert auf der Messung und Auswertung separater Schichtbilder auf Grundlage einer computertomographischen Bildgebung. Dabei wird nach Positionierung des Patienten eine laterale Übersichtsaufnahme (siehe Abb. 8) mit Abbildung des BWK 12 bis LWK 5 angefertigt und innerhalb des Scanvolumens die Aquisition von axialen 8-10 mm dicken Schichten realisiert. Im Verlauf des Messvorganges erfolgt die automatische Segmentierung der Wirbelkörperdeck- und -abschlussplatten, die Positionierung der axialen Schichten inmitten des jeweiligen Wirbelkörpers (siehe Abb. 9) und die automatische Auswertung der trabekulären und kortikalen Messbereiche. Jeder dieser einzelnen Schritte kann durch den Anwender manuell korrigiert werden. Üblicherweise wird der CT-Scanvorgang mit einer Röhrenspannung von 80 kV, einer Stromstärke von 100 mA bei einer Kollimation von 10 mm und eine Scanzeit von 1-2 s pro Schicht realisiert (Engelke K 2002). Die Untersuchungszeit beträgt ca. 15 min, bei einer Strahlenbelastung von 100-120 μ Sv und einer Reproduzierbarkeit von 2-4% (Lettgen B et al. 1996, Schneider P et al. 1995, Glüer CC und Genant HK 1989).

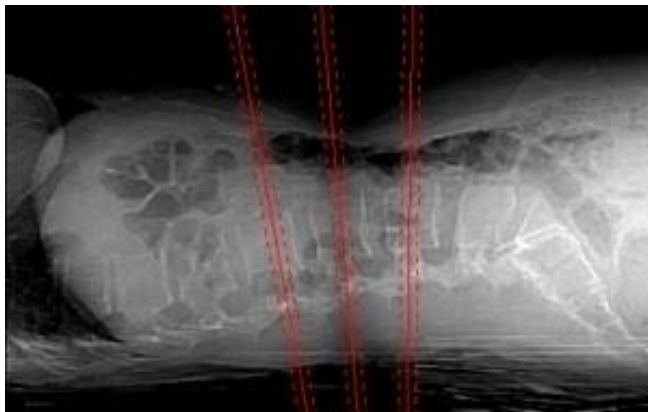


Abb. 8 Laterale Übersichtsaufnahme mit Positionierung der mittvertebralen Schichten

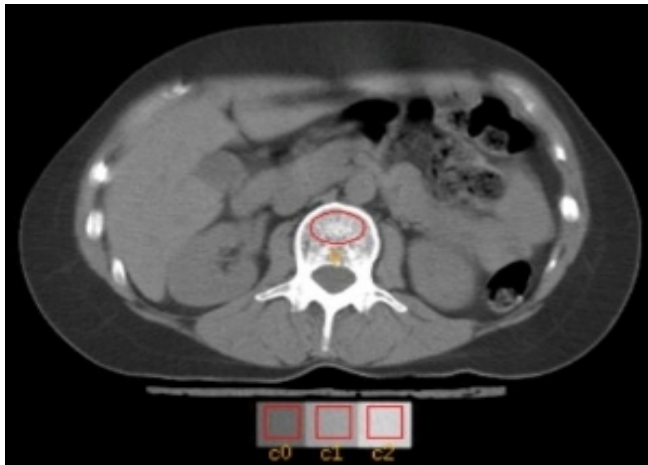


Abb. 9 Trabekuläre und kortikale Auswertregion der Lendenwirbelsäule mit Phantom-Messkammern

2.4.2.2 Periphere quantitative Computertomographie

Die periphere Quantitative Computertomographie gilt als ein ubiquitär verfügbares Verfahren zur Bestimmung der Knochenmineraldichte und stellt die Weiterentwicklung der QCT für den peripheren Messort (i.e. ultradistaler Radius) dar.

Die pQCT ist eine peripher einsetzbare Methode zur Bestimmung der Knochenmineraldichte basierend auf Röntgenstrahlen, mit deren Hilfe ein volumetrisches Modell der Knochenmineraldichteverteilung rekonstruiert wird. Die ermittelte BMD wird ebenso in g/cm^3 angegeben.

Mittels pQCT kann eine Quantifizierung der Knochenmineraldichte am ultradistalen Unterarm, differenziert nach Gesamtknochenmineraldichte, kortikaler und trabekulärer Knochenmineraldichte vorgenommen werden, wobei der nicht dominante Unterarm als Messort dient.

Handelsübliche pQCT-Geräte bestehen aus sechs Detektoren, 5 CT-Kollimatoren und 1 SV-Kollimator (Durchmesser 0,8 mm). Der Winkel zwischen den Detektoren beträgt $2,5^\circ$. Das Detektorensystem, welches um den Patientenarm rotiert, fängt die den Körper durchdringende Röntgenstrahlung auf und leitet die Informationen an den Computer weiter. Das Gerät arbeitet nach der Translations-Rotationsmethode mit 72 Projektionen. Die Strahlenbelastung beträgt bei einer pQCT-Messung $1 \mu\text{Sv}$ (Müller R und Rüeegsegger P 1994). Die Schichtdicke beläuft sich auf 2,4 mm und der Messbereich 75/85 mm, wobei eine Röntgenspannung von 45-49 kV bei einem Anodenstrom von $< 300 \mu\text{A}$ erreicht wird. Der Messort umfasst einen Bereich von maximal 3 cm des distalen Unterarmes. Als anatomische Referenzmarkierung hilft die kortikale Begrenzung des Radius. Während der Messung sollten Ulna und Radius überlagerungsfrei abgrenzbar sein. Der Präzisionsfehler der pQCT beträgt 0,9-2,2 % (Müller

R und Rügsegger P 1994), bei einer Reproduzierbarkeit von 2-4 % (Lettgen B et al. 1996, Schneider P et al. 1995).

2.4.3 Quantitative Ultraschallmessung (QUS)

In den letzten Jahren konnten vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Knochenmineraldichtemessung auch für den quantitativen Ultraschall erzielt werden (Langton CM et al. 1984, Baran DT et al. 1991, Jergas M und Köster O 1993, Laugier P et al. 1994, Barkmann R und Glüer CC 2006).

Dieses Verfahren beruht hauptsächlich auf einer Transmissionsmessung beispielsweise am Kalkaneus, die den mittleren Wert von Ultraschall-absorption und -geschwindigkeit (SOS) im Messbereich ermittelt. Als SOS wird die Näherung zur Knochenschallgeschwindigkeit unter Annahme einer konstanten Kalkaneusdicke errechnet. Die Schallgeschwindigkeit korreliert eng mit der Elastizität des durchstrahlten Materials (Katz L und Meunier A 1987).

Da die Elastizität wiederum mit der Bruchfestigkeit und konsekutiv mit dem Frakturrisiko assoziiert ist, kann in vivo eine Abschätzung des Frakturrisikos erwartet werden (Baran DT et al. 1991, Stewart A et al. 1994, Bauer DC et al. 1997). Bedingt durch die starke Schwächung hochfrequenter Schallwellen im (insbesondere trabekulären) Knochen, ist der nutzbare Bereich auf 0,1-2 MHz begrenzt (Evans JA et al. 1990).

Die Abschwächung des Ultraschallsignals (i.e. Streuung oder Absorption) ist frequenzabhängig als Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA) quantifizierbar. Es ist bekannt, dass die Schallabschwächung beim Durchtritt durch das Knochengewebe linear mit der Frequenz des Schalls ansteigt; bei Knochengesunden ist dieser Anstieg deutlich steiler als bei osteoporotischen Patienten (Glüer CC et al. 1994, Kann PH 2001, Mohr A et al. 2002). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen der Höhe der Ultraschallabsorption und der Inzidenz hinsichtlich von Hüftfrakturen ein signifikanter Zusammenhang besteht (Bauer DC et al. 1997).

Heute werden vorwiegend drei Methoden klinisch eingesetzt (Glüer CC 1997):

- Transversale Transmission im trabekulären Knochen
- Transversale Transmission im kortikalen Knochen
- Axiale Transmission im kortikalen Knochen

Neben den Transmissionstechniken sind auch sogenannte Reflexionsverfahren verfügbar, die bevorzugt die kortikale Knochenpartition evaluieren (z.B. Sunlight Omnisense).

Vorteile des Ultraschallverfahrens sind die kurze Messdauer (5-10 Minuten) und die beliebige Wiederholbarkeit der Messungen, da diese nicht invasiv und ohne Strahlenexposition erfolgen. Zudem sind die QUS-Verfahren preiswert und ubiquitär verfügbar und einsetzbar, wobei Verfahren mit Fokussierung der Messung hinsichtlich der trabekulären als auch kortikalen Knochenmatrix zum Einsatz kommen.

Nachteile beruhen auf der Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Temperatur (Raum- und Hautoberflächentemperatur), von der Weichteildicke und von der Gelmenge, woraus ein relativ hoher Präzisionsfehler (3-5 %) resultiert (Wüster C und Hadji P 2001).

Desweiteren ist als ein Schwachpunkt der QUS zu werten, dass Veränderungen des trabekulären und kortikalen Knochens im kurzfristigen Verlauf weniger gut zu differenzieren sind (Glüer CC et al. 1999). Als Messorte dienen neben dem Kalkaneus auch die Tibia, der distale Radius und die Phalangen.

2.4.4 Weitere Verfahren der Osteodensitometrie im Überblick

2.4.4.1 Dual Röntgen und Lasertechnologie

Die DXL stellt ein modifiziertes, peripher am Kalkaneus messendes DXA-Verfahren dar, welches durch die integrierte Lasertechnologie eine Reduktion des Weichteilfehlers und bei Verlaufsstudien durch exakte Dickenmessung des Kalkaneus mit kombinierter Bilddokumentation eine Messung am jeweils gleichen Messort gewährleistet. Hierdurch findet das bekannte Phänomen einer ungleichmäßigen Spongiosastrukturierung bei variablen Trajektionslinien am Kalkaneus mit Notwendigkeit einer exakten Übereinstimmung des Messortes bei Verlaufsuntersuchungen Berücksichtigung.

Mittels Laserstrahl wird darüberhinaus die Differenzierung zwischen Fett- und Knochengewebe ermöglicht, so dass diese Methode zusätzlich den Fettfehler reduziert. Die automatische ROI-Detektion ist bedienerunabhängig und somit sehr präzise. Der Präzisionsfehler beträgt ca. 1,2% in vivo (Kullenberg R 2003). Weitere Vorteile liegen in der einfachen Handhabung, der Mobilität des Gerätes (ca. 25 kg) und der benutzerunabhängigen internen Kalibrierung (Wüster C et al. 2003). Im Vergleich mit der DXA erwies sich eine Sensitivität von 80% für die Osteoporose und 82% für die Osteopenie. Die Spezifität der DXL betrug 82% für die Osteoporose und 89% für die Osteopenie (Kullenberg R und Falch JA 2003).

2.4.4.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie quantifiziert die Knochenmikroarchitektur durch die hochauflösende Darstellung der Knochentrabekel mittels der T₂-Relaxationszeit. Der kompakte Knochen stellt sich auf Grund seines niedrigen Wassergehaltes in Standardsequenzen signalarm dar. Der trabekuläre Knochen dagegen zeigt je nach Messort und Messsequenz im Gradienten-Echo-Bild eine variable Signalgebung (Sebag GH und Moore SG 1990) wobei sich die T₂-Relaxationszeit in Abhängigkeit der trabekulären Dichte verkürzt.

Diese komplexe Messmethode wird unter anderem am distalen Radius und am Kalkaneus angewandt. Gleichzeitig stellt die Magnetresonanztomographie eine sehr kosten- und zeitintensive Methode dar.

2.4.4.3 Ein-Energie-Photonen-Absorptiometrie (SPA)

Das Prinzip dieser veralteten Osteodensitometriemethode beruht auf einer Transmissionsabsorption eines ein-energetischen Photonenstrahles, bei der unter Verwendung einer J₁₂₅-Strahlenquelle eine Strahlenbelastung von < 0,1 mSv auftritt. Messorte stellen gut zugängliche dünne Knochen, wie der ultradistale oder distale Radius dar, wobei sich der trabekuläre Knochenanteil auf etwa 5-15% für die proximalen Messorte, 20-30% im distalen Bereich und ca. 60% im ultradistalen Abschnitt beschränkt (Heuck A et al. 1989). Die Untersuchungszeit ist auf 5-10 Minuten begrenzt. Der Präzisionsfehler beträgt bis ca. 3%.

2.4.4.4 Zwei-Energien-Photonen-Absorptiometrie (DPA)

Die DPA beruht auf dem Prinzip der Transmissionabsorption eines zwei-energetischen Photonenstrahles. Die Strahlenbelastung beträgt < 0,15 mSv, wobei als Strahlenquelle ¹⁵³Gadolinium Verwendung findet. Der Präzisionsfehler erreicht Werte bis zu 4%. Messorte sind die Wirbelsäule, der Femur und auch Gesamtkörpermessungen. Auch diese Methode ist obsolet und benötigt einen langen Untersuchungszeitraum von bis zu 40 Minuten.

2.5 Digitale Radiogrammetrie (DXR)

2.5.1 Überblick über die CAD-Techniken

Die Computer assistierten Bildanalyseverfahren (CAD: computer assisted detection) finden zunehmend steigende Akzeptanz in der Medizin und sind von Computer Aided Design (CAD) assoziierten Anwendungen mit Erstellung von Volumenmodellen in diversen technischen Anwendungsbereichen abzugrenzen. Die CAD-Techniken in der Medizin führen unterschiedlichste zeitaufwendige Bildanalysen durch Softwareprogramme automatisch durch und liefern dem befundenden Radiologen wichtige Informationen zur Diagnosefindung (Malich A et al. 2006). Gerade die Digitale Radiogrammetrie ist optimal als typisches CAD-System geeignet, den kortikalen Knochenstatus exakt zu beurteilen. Malich A et al. beschreiben desweiteren in ihrer Studie detailliert, wie CAD-Systeme erfolgreich im Rahmen der Mammographie einsetzbar sind. Hierbei kann das jeweilige CAD-System die Radiologen bei der Erkennung und Einordnung von suspekten Läsionen im Mammogramm unterstützen und eine zusätzliche diagnostische Sicherheit zur Verfügung stellen.

Aufgrund der raschen Weiterentwicklung der CAD-Verfahren, bedingt durch die erheblichen technischen Neuentwicklungen und Verbesserungen in den letzten Jahren, konnten weitere Einsatzgebiete nicht nur in der gynäkologischen Radiologie, sondern auch in der Computertomographie der Lunge, in der Bewertung von Knochenstrukturen (i.e. Operationsplanung) und in Gebieten der Magnetresonanztomographie (MR-Mammographie) klinisch etabliert werden (Acar B et al. 2002).

In der Regel bestehen CAD-Systeme aus einem Scanner, einem Computer, wahlweise einer Digitalisiereinheit, anwendungs-spezifischer Software und einem Drucker. Das Computerprogramm wählt hierbei mit Hilfe eines speziellen auf die jeweilige Modalität adaptierten Algorithmus die zu identifizierenden Strukturen durch Konturanalysen und Grenzflächendetektion per definitionem systemspezifisch aus, welche wiederum von einer speziellen Computer-Software analysiert und markiert werden. Im Bereich der digitalen Mammographie werden Sensitivitäten bis zu 96,2 % erzielt. Insgesamt ist der spezielle Algorithmus der jeweiligen CAD-Systeme, welcher durch den Radiologen in der Regel nicht verändert werden kann, der Schlüssel zur Leistungsfähigkeit eines CAD-Systemes. Hierbei sind die automatischen und somit bedienerunabhängigen Systeme (z.B. in der DXR oder in der Mammographie) von den semiautomatischen Systemen (z.B. in der Gelenkspaltweitenmessung) zu unterscheiden. Folgende Einflussgrößen sind im Umgang mit CAD-Verfahren zu beachten:

- Die radiologische Erfahrung der anwendenden Radiologen
- Die Erfahrung in der Handhabung der CAD-Technik durch die Radiologen
- Die Lernkurve und dessen Verbesserungsmöglichkeit
- Die benutzte Software-Version
- Die bedienerabhängigen Manipulationsmöglichkeiten bei semiautomatischen Systemen
- Die Qualität des verfügbaren Bildmaterials

Hinsichtlich des finanziellen Aspektes diskutierten Malich A et al. (2006) zum einen die Zeitersparnis durch die CAD-Verfahren und zum anderen, dass die Kombination aus Radiologe und CAD System zwar teurer ist als die Beschäftigung eines Radiologen allein, jedoch sich kosteneffizienter darstellt als eine Doppelbefundung mittels zweier Radiologen. Neben der Mammographie und der Rundherddetektion in der Computertomographie des Thorax fungiert die Digitale Radiogrammetrie als eine der bedeutensten klinischen Anwendungen von CAD-Systemen. Ergebnisbasierte Grundlage der DXR ist die Quantifizierung des kortikalen Knochenstatus mit Hilfe des bedienerunabhängigen Algorithmus.

2.5.2 Entwicklung der Digitalen Radiogrammetrie

Die Digitale Radiogrammetrie (DXR) ist ein neues diagnostisches Verfahren zur automatischen Messung der kortikalen Knochenmineraldichte (DXR-BMD) unter Zuhilfenahme digitalisierter Röntgenaufnahmen der Hand (Boonen S et al. 2005, Bouxsein ML et al. 2002, Hyldstrup L et al. 2001, Ozcakar L et al. 2005, Ward KA et al. 2003). Als das erste von Radiologen entwickelte Knochendichtemessverfahren gilt die von Barnett und Nordin (1960) und Virtama und Mahonen (1960) eingeführte klassische Radiographie, auf deren Prinzip die Digitale Radiogrammetrie basiert. Dieses klassische Verfahren wurde zur Bestimmung der Knochenmineralisation in Form des Metacarpal Index (DXR-MCI) angewendet, wobei diese Methode den Außendurchmesser und die medulläre Weite am Mittelpunkt des zweiten Metacarpalknochens der nicht dominanten Hand ermittelt (siehe auch Kap. 3.3.3). Die so gemessenen Daten werden genutzt, um verschiedene weitere Indices zu kalkulieren. Der Prozentsatz der kortikalen Dicke zum Gesamtdurchmesser des Metacarpalknochens wird als Barnett und Nordin Index bezeichnet (Barnett E et al. 1960).

Während der Garn-Index die kortikale Fläche charakterisiert (Garn S et al. 1971), quantifiziert der Exton-Smith-Index den Zusammenhang der kortikalen Fläche zur Oberfläche (Exton-Smith A et al. 1969). Mit diesen verschiedenen Indices wurde in der Vergangenheit der Versuch einer Quantifizierung kortikaler Knochenmasse unternommen. Obwohl die klassische Radiogrammetrie relativ kostengünstig und uneingeschränkt verfügbar ist, war ihre Anwendung durch die Ungenauigkeit des methodischen Vorgehens eingeschränkt. Dies ist auf die Schwierigkeit bei der Identifizierung der endostealen Grenze und der präzisen Identifikation der mittleren Schaftlokalisation durch die benutzerabhängigen radiogrammetrischen Messungen zurückzuführen. Adams P et al. (1969) veröffentlichten Daten der Intra- und Inter- Beobachter Reproduzierbarkeit mit Variationskoeffizienten zwischen 8 % und 11 %, welche eine Weiterentwicklung der klassischen Radiogrammetrie notwendig machten.

In den siebziger Jahren konnte die Präzision der klassischen Radiogrammetrie durch methodische Neuerungen verbessert werden, indem die radiogeometrischen Messungen an mehreren Metacarpalknochen erfolgten und entsprechende Mittelungen der Messwerte sowohl eines identischen als auch der Gesamtheit der gemessenen Metacarpalia durchgeführt wurden (Dequeker J 1976, Saville PD et al. 1976). Folglich wurde der Nachteil der klassischen Radiogrammetrie, die endosteale Grenzfläche sicher zu identifizieren und die exakte Messlokalisation im Bereich des mittleren diaphysären Knochenschaftes zu ermitteln, durch die Zuhilfenahme der Messung mehrerer Metacarpalia deutlich verbessert. Die Vergrößerung der konventionellen Röntgenaufnahmen erreichte eine weiterführende Verbesserung der Genauigkeit, so dass die Visualisierung der endostealen Kortikalisbegrenzung und die exakte Lokalisation der Messregion optimaler gelang. Infolgedessen konnte der Präzisionsfehler schon auf weniger als 5% gesenkt werden. Schließlich vermochte Aguado F et al. (1997) mit Einführung der digitalen Röntgenbilderstellung unter Verwendung von digital vergrößerten Röntgenaufnahmen CV-Werte von bis zu 2,4 % zu erreichen.

Erst die Möglichkeit der Konturidentifikation von anatomischen Strukturen (i.e. Metacarpalia) mit Hilfe der computerassistierten Bildanalyse (Cootes TF et al. 1994, Cootes TF et al. 1995) und eine verstärkt auftretende Nachfrage für peripher messende Osteodensitometrieverfahren führten zu einer Renaissance der nunmehr Digitalen Radiogrammetrie (DXR) (Derisquebourg T et al. 1994, Ward KA et al. 2003).

Durch die computergestützte Bild- und Texturanalyse erlangte die bedienerunabhängige Digitale Radiogrammetrie einen neuen Stellenwert im Rahmen der klinischen Anwendbarkeit

und ist nunmehr dank einer hohen Präzision und einem fehlenden Weichteilfehler geeignet, Patienten mit einer Osteoporose frühzeitig zu identifizieren. Durch die hervorragenden Reproduzierbarkeitsdaten der DXR werden geringste krankheitsspezifische kortikale Knochenmasseverluste erkannt, welche nicht durch eine mangelnde Präzision der Methode kaschiert werden. Böttcher J et al. (2005c) publizierten eine Inter- Röntgenbild-Reproduzierbarkeit von 0,26-1,54%, bei einer Intra- Röntgenbild- Reproduzierbarkeit von sogar nur 0,05-0,33%. Hierbei beschreibt die Intra- Röntgenbild- Reproduzierbarkeit den ausschließlichen Vorgang der DXR- Bildanalyse, während im Rahmen der Inter- Röntgenbild- Reproduzierbarkeit auch der Einscannvorgang der Röntgenbilder und die eigentliche Bildaquisition unter standardisierten Bedingungen (siehe Kap. 3.3.4) berücksichtigt wird.

Weiterhin konnten Böttcher et al. (2005c) zeigen, dass die meisten technischen Parameter der Röntgenbildaufnahme wie Film-Fokus Abstand, Filmsensitivität, Filmtyp und das Stromstärkezeitprodukt die DXR-Messungen nicht beeinflussen; lediglich die Röhrenspannung und die Verwendung unterschiedlicher digitaler Röntgenanlagen bei der Röntgenaufnahme-Erstellung wiesen einen signifikanten Einfluss auf die jeweilige Reproduzierbarkeit auf. Folglich stellt die Knochenmineraldichtemessung mittels DXR ein sehr exaktes Osteodensitometrieverfahren zur Quantifizierung der kortikalen Knochenmineraldichte dar (Malich A et al. 2004, Böttcher J et al. 2005b).

2.5.3 Vergleich der Digitalen Radiogrammetrie mit den anderen Knochenmineraldichtemessverfahren

Die Digitale Radiogrammetrie gewinnt zunehmend als valides Verfahren zur Charakterisierung der kortikalen Knochenmasse an klinischer Bedeutung. Das wachsende Interesse verdankt die DXR nicht zuletzt ihrer hervorragenden Präzision mit einem CV von 0,65% (Black DM et al. 2001), welche es dieser Methode erlaubt, bereits kleinste Veränderungen der kortikalen Knochenmineraldichte und des Metacarpal Indexes zuverlässig zu quantifizieren. Ein weiterer Vorteil der DXR ist die fehlende Beeinflussung der Messresultate durch im Messbereich existentes Weichteilgewebe, welches für viele andere Verfahren eine Beeinträchtigung der Präzision und Richtigkeit der ermittelten BMD-Werte bewirkt; so ist beispielsweise für die DXA ein individuell differierender Weichteilfehler von 20 % (Bolotin HH 1998) bis zu 35 % (Bolotin HH et al. 2004) bekannt.

Die peripheren Knochendichtemessverfahren umfassen alle wichtigen diagnostischen Techniken zur Beurteilung der peripheren Demineralisation und sind von hoher klinischer Relevanz, da sich diese Verfahren sowohl in einem geringen Raumbedarf (Glüer CC et al. 1997) und geringen Kosten (Wishart JM et al. 1993), als auch durch die häufig geringe Strahlenbelastung bei besserer Verfügbarkeit auszeichnen (Glüer CC et al. 1997).

In zahlreichen Studien gelang der Nachweis, dass es eine enge Assoziation zwischen peripher gemessener DXA-BMD und der DXR-BMD gibt (Black DM et al. 2001, Ward KA et al. 2003). Die Präzision der DXR (Version 1.0), wurde durch Jorgensen JT et al. (2000) anhand einer Studie an prä- und postmenopausalen gesunden Frauen mit einem Variationskoeffizienten von 0,61 für die DXR-BMD ermittelt. Verglichen mit der Präzision der DXA-Methode, welche durch Heilmann P et al. (1998) mit CV-Werten von 1,15 % - 2,63 % an drei unterschiedlichen DXA Geräten (1. QDR-1000 – Hologic, Waltham, MA, USA; 2. DPX-L – LUNAR, Madison, WI, USA; 3. Osteoscan – Niderburgh B.V., Bunschoten, Niederlande) objektiviert wurde, ist die DXR-eigene Präzision tendenziell noch genauer als eine DXA-Messung. Als mögliche Ursachen für den höheren Variationskoeffizienten der DXA werden die Beeinflussung der DXA gegenüber Weichteilstrukturen im Messbereich, Änderungen von Systemeinstellungen am DXA-Gerät, Manipulationen der ROI-Positionierung durch den Anwender und die Notwendigkeit hochqualifizierten Bedienpersonals diskutiert (Sievanen H et al. 1994, Garland SW et al. 1997, Bolotin HH. 1998).

Im Vergleich zwischen der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) und der DXA besteht eine nur mäßig hohe, wenngleich signifikante Korrelation für den gleichen Messort (i.e. distaler Radius; Heilmann P et al. 1998). Wenn weiterhin die Werte des distalen Unterarmes (DXA) mit den Daten der Knochendichte am ultradistalen Unterarm - Processus styloidei radii et ulnae - (pQCT) verglichen werden, fällt der Korrelationskoeffizient aufgrund des variablen Messortes stark ab. Dabei liegen die Korrelationskoeffizienten dieser Studie niedriger als im Vergleich DXR-BMD (Hand) mit DXA-BMD (proximaler Femur) mit $R=0,59$ (Böttcher et al. 2004b). Das Resümee aus der Studie von Heilmann P et al. (1998) ist die wichtige Erkenntnis, dass BMD Messwerte von unterschiedlichen Knochendichtemessverfahren, von unterschiedlichen Geräten identischer Knochendichtemessverfahren, sowie von gleichen Geräten mit variablen Messlokalisationen regelhaft hohe Unterschiede aufweisen. Die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Messmethoden und Messlokalisationen ist damit erheblich limitiert.

Die klinische Wertigkeit der Digitalen Radiogrammetrie konnte zudem in zahlreichen Studien von variierenden Krankheitsbildern objektiviert werden:

Im Rahmen initialer Studien zeigten Rosholm A et al. (2001) eine signifikante Assoziation zwischen der DXR-BMD und der DXA-BMD mit $R= 0,86$ (distaler Radius), $R= 0,73$ (proximaler Femur) und $R= 0,62$ (Lumbalwirbelsäule) bei gesunden postmenopausalen Frauen. Zusätzlich fanden Ward KA et al. (2003) enge Korrelationen zwischen DXR und DXA am axialen Messort, versus der Ein-Energie-Röntgenstrahl-Absorptiometrie (SXA), welche am Unterarm durchgeführt wurde.

In einer prospektiven Verlaufsstudie über einen Observationszeitraum von 5 Jahren fanden Bouxsein ML et al. (2002) eine Gleichwertigkeit der DXR verglichen mit der Single Photon Absorptiometrie hinsichtlich des Vorhersagewertes für das Frakturrisiko des Handgelenks, der Wirbelkörper und des Femurs heraus. Weiterhin belegten Hyldstrup et al. (2001) einen Anstieg der DXR-BMD und des Metacarpal Indexes bei postmenopausalen Frauen nach einer Behandlung mit Bisphosphonaten. Zusätzlich zeigten postmenopausale Frauen, die eine Hormonsubstitutions-Therapie (HRT) erhielten, einen signifikanten Anstieg des MCI, dokumentiert durch die DXR und die DXA.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie (Boonen S et al. 2005) wiesen eine bessere Sensitivität für die Identifizierung von Frauen, sowohl mit als auch ohne Osteoporose (positiver und negativer Vorhersagewert) durch die DXR im Vergleich zum quantitativen Ultraschall nach. Mittels DXR kann eine Vorauswahl von Patienten mit einem hohen Risiko hinsichtlich der Manifestierung einer Osteoporose vorgenommen werden, welche nachfolgend einer leitlinienkonformen DXA-Messung zugeführt werden können.

2.5.4 Klinische Wertigkeit und potentiell Einsatzspektrum der Digitalen Radiogrammetrie

Durch die demographische Entwicklung hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft steigt die Anzahl der an Osteoporose erkrankten Patienten weltweit stark an. So zählt die Osteoporose zu den bedeutendsten chronischen Erkrankungen unserer Zeit (Weltgesundheitsorganisation 1999, Glüer CC und Felsenberg D 1996). Insgesamt gibt es weltweit aktuell circa 75 Millionen an Osteoporose erkrankte Menschen, welche jährlich etwa 2 Millionen Oberschenkelhalsbrüche erleiden (www.osteologie-online.de). Dabei ist ein klares Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas zu beobachten (Johnell O et al. 1992). Allein in Deutschland sind 5 bis 7 Millionen Menschen an Osteoporose erkrankt. Die internationale

Wichtigkeit dieses Krankheitsbildes zeigt sich nicht nur durch das stark angestiegene Interesse der Öffentlichkeit, sondern vor allem an der Aufnahme der Osteoporose in die WHO-Liste der 10 wichtigsten Krankheiten der Menschheit (world health study group, 1994). Die an Osteoporose erkrankten Menschen haben nicht nur eine massiv beeinträchtigte Lebensqualität, sondern durch die steigenden finanziellen Belastungen im Verlauf der Osteoporoseerkrankung besteht auch ein bedeutsamer sozioökonomischer Effekt (Pientka L 2004, O'Neill TW et al. 2004). Die finanziellen Belastungen betrugen beispielsweise allein in den USA im Jahre 1995 rund 13,8 Milliarden Dollar für die Versorgung von osteoporosebedingten Frakturen (Ray NF et al. 1997). Klinische Bedeutung erhält die Osteoporose insbesondere durch das gehäufte Auftreten von trauma-inadäquaten Frakturen, verursacht durch den Verlust an Knochenfestigkeit und assoziiert mit einem erhöhten Frakturrisiko (EPOS 2002). Siris ES et al. (2001) untersuchten in der so genannten NORA-Studie (NORA = National Osteoporosis Risk Assessment) 200.160 postmenopausale Frauen, wovon 67.566 Frauen eine DXA-Messung am distalen Unterarm erhielten. Die Autoren konnten zeigen, dass eine geringe Knochenmineraldichte als bester Vorhersagewert für ein erhöhtes Frakturrisiko bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen fungiert (siehe auch Kanis JA et al. 1994). In dieser Studie war die Osteoporose assoziiert mit einer vierfach erhöhten Frakturrate, verglichen mit einer normalen Knochenmineraldichte (Odds ratio von 4,03 in einem 95% Konfidenz Intervall: 3,59-4,53), und die Osteopenie hatte ein 1,8 -fach erhöhtes Frakturrisiko (Konfidenz-Intervall: 1,49-2,18). Die Anzahl der Jahre seit Beginn der Menopause war verbunden mit einem signifikant häufigeren Auftreten einer Osteoporose, unabhängig vom Alter der Patientin. Die Vorhersagewerte einer Fraktur waren den Vorhersagewerten einer Osteoporose ähnlich: Ansteigendes Alter (relatives Risiko: 1,32), Jahre seit der Menopause (relatives Risiko: 1,51), selbst eingeschätzter reduzierter Gesundheitsstatus (relatives Risiko: 1,79), persönliche Frakturvorgeschichte (relatives Risiko: 1,72 (Hüftfraktur), 2,14 (Wirbelsäulenfraktur)), mütterliche Frakturvorgeschichte (relatives Risiko: 1,27), aktuelle Cortisoneinnahme (relatives Risiko: 1,57) und Rauchen (relatives Risiko: 1,14) waren assoziiert mit einem erhöhten Risiko für eine Handgelenks-, Wirbelsäulen-, Rippen- oder Hüftfraktur in den ersten 12 Monaten nach der BMD Messung mittels DXA.

Weiterhin ist bekannt, dass die periphere BMD-Messung mittels unterschiedlicher Verfahren zur Einschätzung des Frakturrisikos sowohl an peripheren wie auch an zentralen Frakturlokalisationen genutzt werden kann (Seeley DG 1991, Marshall D 1996). Die Messung an den Phalangen der Hand ergab beispielsweise in einer Studie von Siris ES et al. (2001) den

höchsten zuverlässigen Vorhersagewert, bezogen auf Frauen, denen eine Osteoporose sicher zugeordnet werden konnte. Zudem wies die DXA Messung an den Phalangen eine erhöhte Odds ratio hinsichtlich der Osteoporose von 4,82 auf, im Vergleich zu einer geringeren Odds ratio mittels der DXA-Messung am Unterarm von 2,86 und einer niedrigen Odds ratio mittels der Ein-Energie-Röntgenstrahl-Absorptiometrie (SXA) an der Ferse von nur 0,79. Aufgrund der hohen Odds ratio zur Detektion der Osteoporose am Messort der Phalangen, stellt die DXR-Technik an den Metacarpalia ein möglicherweise ebenso effektives Verfahren zur Detektion einer Osteoporose dar. Dadurch, dass die Digitale Radiogrammetrie ein kostengünstiges und ubiquitär verfügbares Verfahren darstellt, ist die DXR als Screeningmethode zur frühzeitigen Erkennung einer Osteoporose prädestiniert. Darüber hinaus kann die Digitale Radiogrammetrie als Vorsorgeuntersuchung für spezielle Risikogruppen fungieren und hierdurch ein hohes Kosten-Nutzen-Verhältnis mit Vermeidung unnötiger nicht induzierter DXA-Messungen im Rahmen einer Präselektion erzielen (Roos PD et al. 1988).

Eine weitere viel versprechende Anwendung der DXR ist die Quantifizierung der periartikulären Knochenmineraldichte bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis. Im Vergleich zu anderen osteodensitometrischen Verfahren (DXA, pQCT, QUS) kann die DXR den krankheitsassoziierten kortikalen Knochenmineraldichteverlust zuverlässiger detektieren und quantifizieren (Böttcher J et al. 2004a, Böttcher J et al. 2005a, Böttcher J et al. 2006a, Stewart A et al. 2004). So konnten Stewart A et al. (2004) nachweisen, dass es durch die DXR möglich ist, Patienten mit einer aggressiven Verlaufsform der Rheumatoiden Arthritis durch die krankheitsspezifische periartikuläre Osteopenie frühzeitig zu erkennen, noch bevor eine Gelenkdestruktion mit Erosionen visualisierbar ist. Somit beinhaltet die Quantifizierung der periartikulären Osteopenie mittels DXR ein bedeutsames prädiktives Potential. Desweiteren konnten Böttcher J et al. (2006c) mittels der Digitalen Radiogrammetrie zeigen, dass die Knochenmineraldichte und der Metacarpal-Index mit zunehmendem Schweregrad der rheumatoiden Arthritis abnimmt (modifizierter Larsen-Score und Sharp Erosions-Score) und dass der Verlust der Knochenmineraldichte weniger stark unter einer Therapie mit Methotrexat auftritt (Böttcher J et al. 2006b). Einen weiteren richtungsweisenden Zusammenhang wiesen Böttcher J et al. (2004b) nach, indem mittels Digitaler Radiogrammetrie der akzentuierte Abfall der Knochenmineraldichte und des Metacarpal-Indexes bei hoher Entzündungsaktivität bestätigt wurde und somit durch die DXR aufgrund der gelenknahen Messung im Frühstadium der Rheumatoiden Arthritis detektierbar ist.

Eine vielversprechende Anwendung der DXR-Technologie ist auch die Evaluierung des peripheren Knochenstatus in der Pädiatrie. Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Genese, sowie verschiedenen genetisch bedingten Krankheitsbildern wie der zystischen Fibrose, dem Turner Syndrom, dem Marfan-Syndrom, oder auch der Osteogenesis imperfecta (i.e. Retardierung und Knochenstoffwechselstörungen) entwickeln oft krankheits-assoziierte oder therapie-induzierte Störungen (z.B. Cortison-Effekt) der Knochenmineralisation. Zur Abschätzung des Knochenalters und zum Ausschluss einer möglichen Retardierung werden routinemäßig Röntgenaufnahmen der Hand bei Kindern angefertigt. Mit Hilfe dieser Handröntgenaufnahmen ist eine Messung der DXR-BMD möglich. Mentzel HJ et al. (2005, 2006) zeigten, dass die DXR-BMD eine zuverlässige Kenngröße für die Quantifizierung des kortikalen Knochenverlustes bei Kindern, beispielsweise im Verlauf einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder nach einer Nierentransplantation ist. Zusätzlich wies eine Studie, publiziert von van Rijn RR et al. (2006), signifikante Korrelationen zwischen DXR und DXA (gemessen an der LWS und am ganzen Körper) für Kinder mit einer lymphoblastischen Leukämie nach. Ebenfalls dokumentierten die Autoren dieser Studie einen Anstieg der DXR-BMD Werte während der Behandlung von Kindern mit einem Wachstumshormonmangel.

Um die DXR klinisch zu etablieren, sind prospektive Studien zur Quantifizierung des Frakturrisikos im Rahmen der Osteoporose notwendig. Neben den bereits in Kapitel 2.5.3 vorgestellten Studien von Hyldstrup L et al. (2001) und Bouxsein ML et al. (2002) charakterisiert die aktuelle Studie von Bach-Mortensen B et al. (2006) die hohe klinische Wertigkeit der DXR für das Krankheitsbild Osteoporose. In dieser Studie wurde anhand von 1370 dänischen postmenopausalen Frauen die Odds ratio für verschiedene Frakturlokalisationen (Handgelenksfrakturen, proximale Oberarmfrakturen, Wirbelkörperfrakturen und andere Frakturen) ermittelt. Hierbei konnten die Autoren zeigen, dass die DXR-BMD signifikant geringer bei den meisten Patientengruppen mit unterschiedlicher Frakturlokalisation war, verglichen mit den nicht frakturierten Gruppen. Somit ist eine sichere Unterscheidung der Patienten mit oder ohne Fraktur anhand der Odds ratio möglich. Eine negative Korrelation bezüglich der DXR-BMD bestand zudem bei zunehmendem Alter, bei Frakturen und beim Rauchen, eine positive Korrelation hingegen bei Hormonersatztherapie, bei hohem Body Mass Index (BMI), bei Muskelstärke und bei physischer Aktivität.

Insgesamt konnte die Studie veranschaulichen, dass die DXR-BMD das Frakturrisiko mit altersentsprechenden Odds ratios von 1,4 – 2,4 vorhersagen kann. Durch die DXR gelingt somit die Identifizierung von Frauen mit einem Risiko für osteoporotische Frakturen, so dass die DXR für Frauen, bei denen keine DXA-BMD Messung möglich war oder erhoben werden konnte, jedoch Handröntgenaufnahmen vorlagen, ein Frakturrisiko zuverlässig angegeben werden kann.

2.6 Zielstellung der Promotionsarbeit

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist, deutsche Referenzwerte für die Digitale Radiogrammetrie basierend auf Messungen an Männern und Frauen kaukasischer Ethnie zu evaluieren. Mit Hilfe der erhobenen alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte soll die klinische Etablierung der Digitalen Radiogrammetrie gefördert werden, denn im Vergleich zu den Referenzdaten gelingt eine zuverlässige Interpretation krankheitsspezifischer Veränderungen der kortikalen Knochenpartition.

Folgende Fragestellungen sollen im Einzelnen beantwortet werden:

1. Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede der jeweiligen DXR-Parameter differenziert nach verschiedenen Altersgruppen ?
2. Welche altersbedingten Unterschiede können mit Hilfe der DXR-Messung erhoben werden ? Besteht hierbei ein geschlechtsassoziierter Unterschied ?
3. Mit welchem Alter erreichen Männer die sogenannte Peak Bone Mass ?
4. Mit welchem Alter erreichen Frauen die sogenannte Peak Bone Mass ?
5. Wie verläuft die kortikale Demineralisation im fortgeschrittenen Alter ?
6. Ist es möglich, sowohl durch die digitale Röntgenaufnahme des Handgelenkes als auch durch die Röntgenaufnahme der Hand bei identischen technischen Bedingungen eine Vergleichbarkeit der DXR-Parameter zu erzielen ?
7. Welchen Einfluss hat die Dominanz einer Hand auf die jeweiligen DXR-Kenngrößen ?

3. Patienten und Methoden

3.1 Das Studienkollektiv

Diese retrospektive Studie schloss 2085 Personen (954 Frauen, 1131 Männer) mit Röntgenaufnahmen der Hand- bzw. des Handgelenkes ein (siehe Tab. 3).

Tab. 3 Alter und Anzahl der Studienteilnehmer

		Anzahl	Mittelwert des Alters in Jahren (SD)	Altersspanne in Jahren
Hand- und Handgelenks- röntgen- aufnahmen	Total	2085	36.1 (19.4)	6.6 – 105.6
	Männer	1131	33.5 (17.4)	7.3 – 99.6
	Frauen	954	39.1 (21.7)	6.6 – 105.6
Handröntgen- aufnahmen	Total	1506	35.6 (19.0)	6.6 – 105.6
	Männer	855	32.9 (17.1)	7.3 – 99.6
	Frauen	651	39.1 (21.5)	6.6 – 105.6
Handgelenks- röntgen- aufnahmen	Total	579	37.3 (20.3)	7.4 – 96.0
	Männer	276	35.3 (18.4)	9.2 – 91.5
	Frauen	303	39.1 (22.1)	7.4 – 96.0

Alle Patienten erhielten eine Röntgenaufnahme der Hand oder des Handgelenkes zwischen den Jahren 04/1999 und 07/2005 zum Ausschluss einer Fraktur in der Notfallambulanz des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Insgesamt zeigt sich ein ausgewogenes Geschlechtsverhältnis mit 46 % an weiblichen und 54 % an männlichen Studienteilnehmern (siehe Abb. 10).

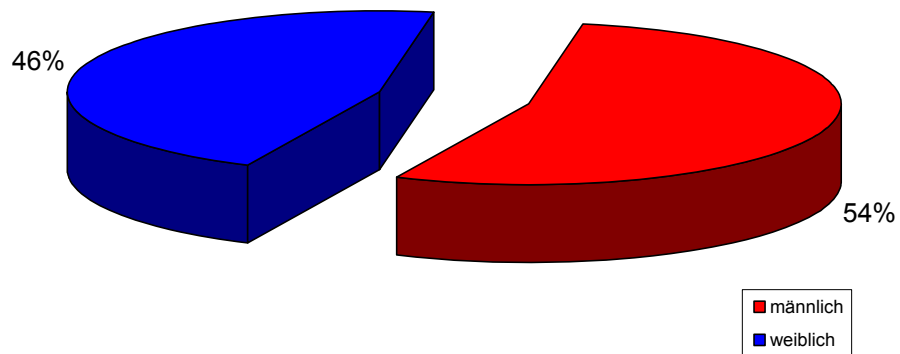


Abb. 10 Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives

Geschlechtsspezifisch differenziert besteht das Studienkollektiv (siehe Abbildung 11) aus 855 Handröntgenaufnahmen von Männern (41,01 %) und 651 Handröntgenaufnahmen von Frauen (31,22 %), sowie aus 276 Handgelenksröntgenaufnahmen männlicher (13,24 %) und aus 303 Handgelenksröntgenaufnahmen weiblicher Studienteilnehmer (14,53 %).

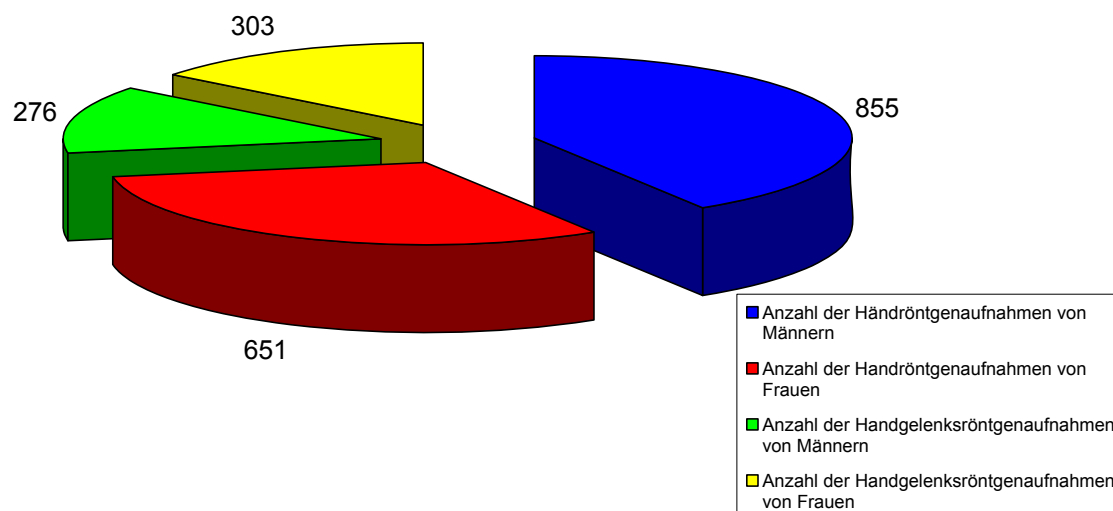


Abb. 11 Anzahl der Hand- und Handgelenksröntgenaufnahme im Gesamtkollektiv

Im Einzelnen wurden für die männlichen und weiblichen Studienteilnehmer jeweils 16 Altersgruppen gebildet, welche jeweils in Gruppen zu 5 Jahren zusammengefasst wurden. Auf diese Weise entstanden folgende Diagramme der Altersverteilung (siehe Abb. 12 und 13):

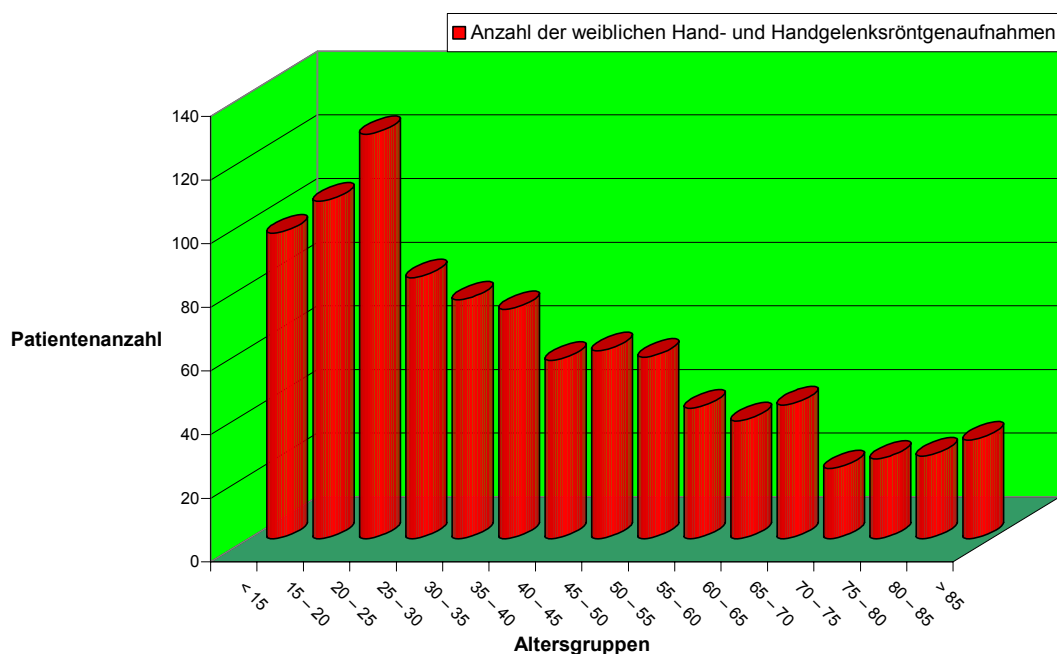


Abb. 12 Anzahl der Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen dargestellt in Abhängigkeit zu den Altersgruppen für das weibliche Studienkollektiv (n = 954)

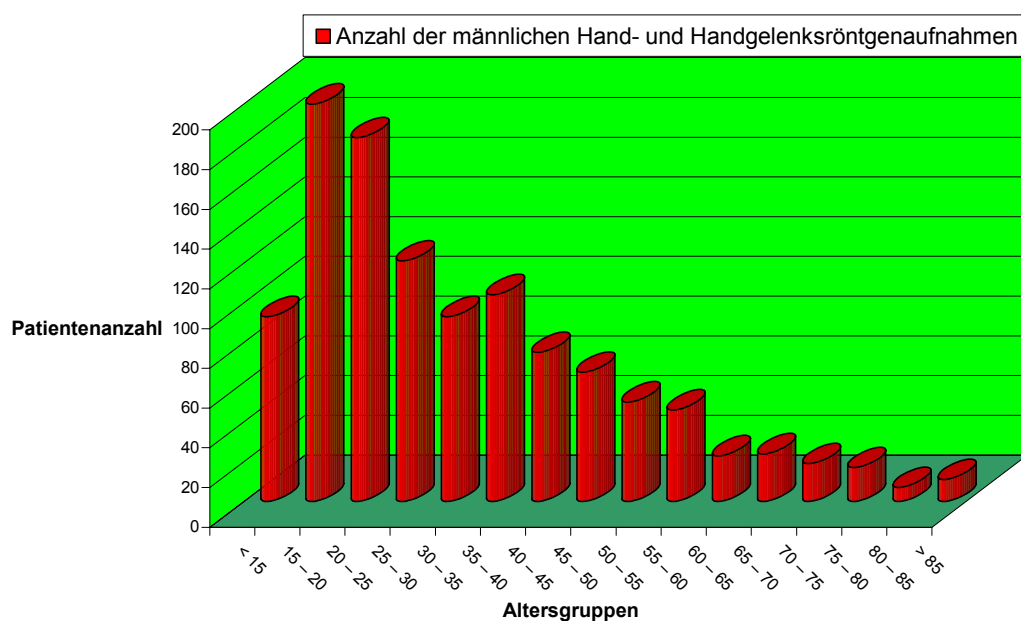


Abb. 13 Anzahl der Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen dargestellt in Abhängigkeit zu den Altersgruppen für das männliche Studienkollektiv (n= 1131)

Einen Großteil der Studie basiert auf den Handröntgenaufnahmen. Deshalb wird die Altersverteilung nochmals separat für die Studienteilnehmer mit Handröntgenaufnahmen angegeben (siehe Abb.14 und Abb. 15).



Abb. 14 Anzahl der Handröntgenaufnahmen dargestellt in Abhängigkeit zu den Altersgruppen für das weibliche Studienkollektiv (n= 651)

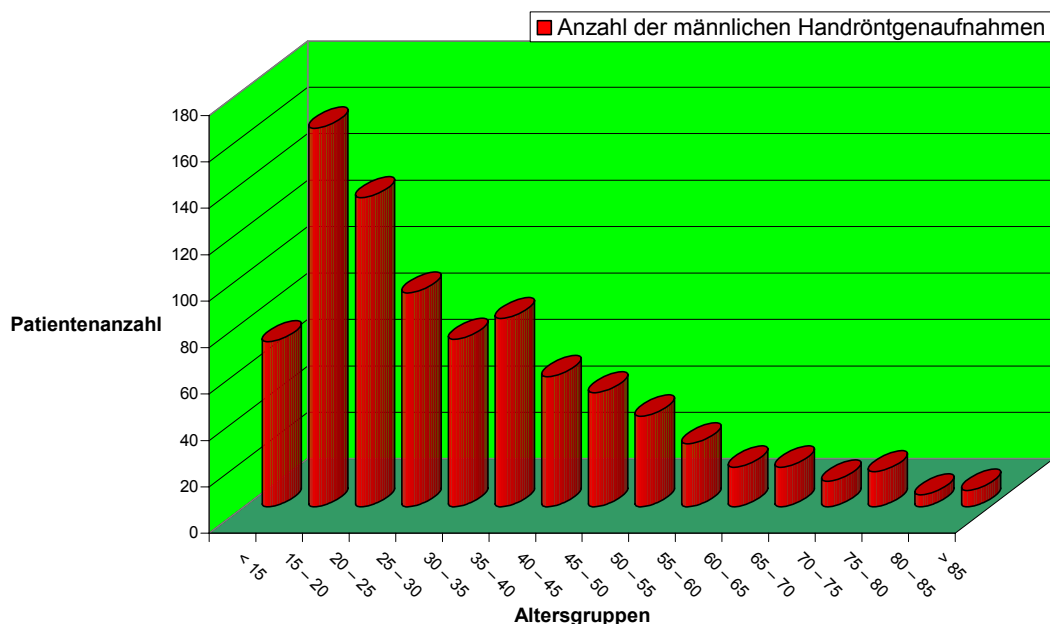


Abb. 15 Anzahl der Handröntgenaufnahmen dargestellt in Abhängigkeit zu den Altersgruppen für das männliche Studienkollektiv (n= 855)

Es wurden bei allen existenten Aufnahmen Messungen der Knochenmineraldichte (DXR-BMD in g/cm^2), der kortikalen Dicke (DXR-CT in cm), des metacarpalen Außendurchmessers (DXR-W in cm) und des Metacarpal-Index (DXR-MCI - einem dimensionslosen Parameter basierend auf dem Verhältnis der kortikalen Dicke zum Außendurchmesser) unter Verwendung der DXR-Technologie vorgenommen.

3.1.1 Aquisition der Röntgenaufnahmen

Mit Hilfe des Bild- und Befundkommunikationssystems Kauz (Version 2 – 2001, GAP Organisation & Software – Entwicklung GmbH, Mannheim) bzw. des RIS-Systemes war es möglich, alle Handröntgenaufnahmen der in der zentralen Notaufnahme des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorstelligen Patienten im Zeitraum von April 1999 bis einschließlich zum 06.07.2005 zu erfassen und auf die Ausschlusskriterien hin zu überprüfen. Somit bestand der primäre Datenpool aus 14.792 Patienten mit Hand- oder Handgelenksröntgenaufnahmen. Das System ermöglicht insbesondere, dass vorhandene digital als auch konventionell angefertigte Röntgenaufnahmen retrospektiv eingescannt, berechnet und ausgewertet werden können. Die digital akquirierten Röntgenbilder wurden mittels eines Scanners in einer Auflösung von 300 dpi, 118 Pixel pro Zentimeter

entsprechend, detailliert erfasst und sowohl im System auf Festplatte als auch auf CD archiviert.

Weitestgehend unabhängig von der Art (digital oder konventionell) der angefertigten Handröntgenaufnahmen kann die Knochenmineraldichte mit dem Pronosco X-posure System™ exakt berechnet werden. Im Rahmen technischer Studien konnte gezeigt werden, dass die Intra- und Inter-Röntgen-Reproduzierbarkeit mit einer CV von 0,05-0,33% bzw. von 0,26-1,54% sehr niedrig lagen und die Mehrzahl der technischen Bildparameter (Film-Fokus Abstand, Filmsensitivität, Filmtyp, Belichtungslevel) die DXR-Messungen nicht beeinflussten (Böttcher et al. 2005c). Somit ist die Knochenmineraldichtemessung statistisch nicht signifikant von der Anfertigungsweise der Röntgenbilder abhängig und das Verfahren somit ubiquitär verfügbar (Böttcher J et al. 2004a). Alle Röntgenaufnahmen wurden durch ein Polydoras SX 80 (Siemens, München, Deutschland) unter folgenden standardisierten Konditionen angefertigt: Filter mit 1,0 mm Dicke (Aluminium 80), Röhrenspannung von 42 kV, Stromstärke-Zeit-Produkt von 4 mAs, Film-Fokus-Abstand von 100 cm.

Bedingt durch die oben beschriebenen Präzisionsfehlermöglichkeiten wurde in der Studie genau darauf geachtet, dass alle Handgelenks- und Handröntgenaufnahmen unter denselben Projektionsbedingungen durchgeführt wurden (siehe Kapitel 3.3.3, Abb. 17). Der Zentralstrahl wird auf das Metacarpophalangealgelenk des Mittelfingers eingestellt, wobei auf dem späteren Röntgenbild das proximale Handgelenk mit abgebildet sein muss.

Nachdem alle oben aufgeführten Einstellungen an der Röntgenanlage vorgenommen wurden, erfolgte nach dem eigentlichen Röntgenvorgang das Einlesen der Speicherfolie durch das System ADC compact (Agfa, Mortel/Belgien). Abgetastet wurde die entsprechende Speicherfolie durch einen Laser vom Typ LR 3300 (Agfa), für die Erstellung einer Hardcopy des Röntgenbildes wurden Röntgenfilme vom Typ Scopix Laser 2b (Agfa) mit Hilfe des Laserprinters Curix HT-530 (Agfa) belichtet.

3.1.2 Ausschlusskriterien

In der durchgeführten PACS - Recherche wurden ursprünglich 14.792 Handgelenks- und Handröntgenaufnahmen selektiert, welche im Zeitraum zwischen April 1999 und Juli 2005 zur Abklärung einer Fraktur angefertigt wurden.

Um einen Einfluss durch den Knochenstoffwechsel involvierender Krankheitsbilder auf das Normwertkollektiv zu vermeiden, wurden für alle Studienteilnehmer detaillierte anamnestische Erhebungen in Form einer SAP-Recherche mit Hilfe des Klinik-internen

Informations-Systems (KIS) eingeholt und gegebenenfalls mittels Befragung durch den Hausarzt näher spezifiziert. Dabei wurden Studienteilnehmer, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, ausgeschlossen (siehe Tabelle 4):

- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (rheumatoide Arthritis, Gicht, Arthritis psoriatica, etc.): n=2.437
- Genetische Erkrankungen mit evt. Wachstumsstörungen (Osteogenesis Imperfecta, Diabetes mellitus Typ I, etc.): n=149
- Endokrinologische Erkrankungen mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (z.B. Hypo/ Hyperparathyreoidismus, Morbus Cushing, Sklerodermie): n=327
- Onkologische Erkrankungen mit Verdacht auf permeative, destruierende Knochenalterationen: n=227
- Neonathologische Kinder mit Entwicklungs-/Wachstumsverzögerungen: n=192
- Stoffwechselstörungen (z.B. Rachitis): n=133
- Patienten mit Lungenerkrankungen oder die Lunge involvierende Allergien (i.e. Steroideinnahme): n=417
- Erkrankungen mit konsekutiver Niereninsuffizienz und Ausbildung einer renalen Osteopathie (i.e. sekundärer Hyperparathyreoidismus (z.B. Glomerulonephritiden, IgA Nephritis): n=811

Tab. 4 Ausgeschlossene Studienteilnehmer durch Anamnesebogen

	Studien teil- nehmer 1999	Studien teil- nehmer 2000	Studien teil- nehmer 2001	Studien teil- nehmer 2002	Studien teil- nehmer 2003	Studien teil- nehmer 2004	Studien teil- nehmer 2005	Gesamt- anzahl
Patienten mit rheumatischen Erkrankungen	229	294	322	468	443	458	223	2.437
genetische Erkrankungen	29	38	19	23	15	16	9	149
Endokrinologie/ Wachstums- störungen	36	53	48	55	62	50	23	327
Onkologie	52	19	24	57	26	31	18	227
Neonathologie/ Retardierung	17	36	34	30	26	33	16	192
Knochenstoff- wechsel- störungen	35	13	19	21	11	23	11	133
Lungen- erkrankungen	11	96	135	57	24	51	43	417
Niereninsuf- fizienz	43	155	121	137	156	132	67	811
verbleibende Studien- teilnehmer	1.254	1.830	1.675	1.520	1.757	1.436	627	10.099
Gesamt- Anzahl (incl. aller ausgeschlos- senen Fälle)	1.706	2.534	2.397	2.368	2.520	2.230	1.037	14.792

In diesem Zusammenhang wurden auch Patienten mit einer positiven Anamnese hinsichtlich den Knochenstoffwechsel alternierender Medikamente (z.B. Steroide, Immunsuppressiva, Vitamin D, Bisphosphonate und Calcium-Substitution) ausgeschlossen.

Primär wurden nur Studienteilnehmer kaukasischer Ethnie in die Studie eingeschlossen, indem sichergestellt wurde, dass sich der Geburtsort der Personen in Deutschland befindet.

Nachdem auf der Grundlage des RIS-Systemes „Kauz“ und weiterer Recherchen eine Selektion der Studienteilnehmer nach den zuvor vorgestellten Ausschlusskriterien erfolgte, wurden anschließend die verbliebenen 10.099 Personen mittels des PACS-Systems überprüft. Hierbei wurden nochmals Studienteilnehmer ausgeschlossen, welche morphologische Stigmata im Sinne der Ausschlusskriterien bei Betrachtung der Röntgenbilder (z.B. rheumatoide Arthritis, Hyperparathyreoidismus) aufwiesen. Nach Sichtung jeder Röntgenaufnahme durch zwei unabhängige Befunder (Doktorand und Facharzt für Diagnostische Radiologie), wurden letztendlich nicht nur Erkrankungen mit den Knochenmetabolismus alternierenden Effekt, sondern ebenso alle Personen mit Frakturen im dargestellten Bereich (i.e. Hand und Handgelenk) identifiziert und nachfolgend ausgeschlossen. So wurden Personen mit im vorhandenen Bildmaterial sichtbarer alter oder frischer Fraktur (n=5.781) nicht zur Studie zugelassen (siehe Tab. 5). Dabei wurden alle Studienteilnehmer, die eine alte (n=1.289) oder frische Fraktur (n=4.230) im Bereich der Hand und des Handgelenks (n=5.519) oder auch im Bereich der proximalen oberen Extremität (n=262) aufwiesen, ausgeschlossen; aufgrund von zu erwartenden Schonhaltungen und einer konsekutiven Inaktivitätsosteoporose, wurden auch vom DXR- Messort weiter entfernte Frakturen des Unterarmes, des Humerus, der Scapula und der Clavicula derselben Seite als Ausschlusskriterien berücksichtigt. Hierbei fungierte als zusätzliches Ausschlusskriterium die Existenz von Frakturen hinsichtlich der oberen Extremität der Gegenseite einerseits, welche eine Osteopenie auf der Seite der Fraktur, bedingt durch die Immobilisierung, hervorruft, andererseits jedoch ebenso eine zunehmende Mineralisation hinsichtlich der nicht- frakturierten oberen Extremität, begründet durch die zunehmende kompensatorische physische Aktivität der gesunden Extremität, fördert.

Desweiteren stellten generell implantierte Osteosynthesematerialien im Bereich der DXR - Messlokalisation ein Ausschlusskriterium dar, denn die Knochendichtemessung mittels DXR kann durch das eingebrachte Material nicht valide gemessen werden; zudem ist wiederum eine Inaktivitätsosteoporose nach operativer Intervention zu erwarten. Personen mit Amputationen und vergleichbaren komplexen Traumatisierungen der Hand (n=41) wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen, wie Traumatisierungen der Weichteilstrukturen, welche durch Maßnahmen zur Ruhigstellung (Gipsanlage, Schienung) versorgt waren (siehe Tab. 5).

Um eine derartig aufwendige Selektion hinsichtlich des Fraktur- bzw. Traumaausschlusses mit konsekutivem Einfluss auf die Knochenmineraldichte zu gewährleisten, wurde nicht nur eine PACS- und RIS- System basierende Recherche realisiert, sondern ergänzend eine Befragung des Hausarztes oder zuweisenden Arztes initiiert. Wie im Kapitel 5.4.1 diskutiert, konnten einige Patienten aufgrund des geringen Knochenalters (< 6 Jahre: $n=18$) nicht in die Studie integriert werden.

Tab. 5 Ausschlusskriterien in Form von Frakturen

	Studien teil- nehmer 1999	Studien teil- nehmer 2000	Studien teil- nehmer 2001	Studien teil- nehmer 2002	Studien teil- nehmer 2003	Studien teil- nehmer 2004	Studien teil- nehmer 2005	Gesamt -anzahl
Fraktur	652	899	988	901	1.175	839	327	5.781
Osteo- synthese- material	326	449	193	163	117	125	46	1.419
Ampu- tation	5	7	9	5	7	5	3	41
Immobi- lisation	30	40	33	25	33	27	17	205
Knochen- alter	2	2	4	6	1	2	1	18
verblei- bende Studien- teil- nehmer	239	433	448	420	424	438	233	2.635 Stu- dien- kolle- ktiv
Gesamt anzahl	1.254	1.830	1.675	1.520	1.757	1.436	627	10.099

Abschließend wurden die restlichen Röntgenaufnahmen der 2.635 Studienteilnehmer hinsichtlich folgender Einflussgrößen überprüft:

- Bei Personen, welche im Laufe des Studienzeitraumes mehrfach eine Handgelenks- oder Handröntgenaufnahme erhielten, fand nur die qualitativ adäquate Röntgenaufnahme in der Studie Berücksichtigung.
- Die DXR- Software konnte gelegentlich die Metacarpalia der Handgelenks- oder Handröntgenaufnahmen aufgrund des limitierten Bildausschnittes mit inoptimaler und unvollständiger Darstellung der ossären Strukturen nicht detektieren, so dass eine Auswertung systembedingt nicht durchführbar war.
- Röntgenaufnahmen mit anderen KV- Werten als 42 oder Bildmaterial, welches nicht am digitalen System SX 80 von Siemens erstellt wurde, fanden keine Berücksichtigung.

Infolge der oben aufgeführten Limitationen verringerte sich die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Personen nochmals von 2.635 auf 2.085 Personen.

Die verbliebenen 2.085 gesunden Studienteilnehmer gehörten letztendlich der kaukasischen Ethnie an und hielten digital angefertigte Röntgenaufnahmen der Hand oder des Handgelenks unter standardisierten technischen Konditionen für die nachfolgende DXR-Analyse bereit.

3.2 Die Digitale Radiogrammetrie

3.2.1 Systembeschreibung

Für die Messung der Knochenmineraldichte mittels der DXR – Technik stand das Pronosco X – posure System™ (Version 2.0, Sectra Pronosco A/S, Vedbaek, Dänemark) zur Verfügung. Zu dieser Messung wurden ausschließlich digital angefertigte Handgelenks- und Handröntgenaufnahmen im a. – p. Strahlengang von dem zuvor vorgestellten Studienkollektiv unter standardisierten technischen Bedingungen erstellt.

Wie schon Böttcher J et al. (2004b) in einer Studie publizierten, zeigt sich zwischen der Knochenmineraldichte von digital und konventionell angefertigten Röntgenbildern in Form einer hochsignifikanten Korrelation ($R^2 = 0,96$; $p < 0,0001$) keine wesentliche Veränderung der DXR-Parameter durch die Anfertigungsweise des Röntgenbildes (konventioneller versus digitaler Modus). Dennoch wurde besonderer Wert auf die ausschließliche Verwendung digitaler, unter hochqualitativen als auch standardisierten Bedingungen akquirierter Röntgenbilder (siehe auch Kapitel 3.1.1) gelegt, damit für die Evaluierung von

Referenzwerten ein hohes Maß an Zuverlässigkeit durch Elimination von methodisch bedingten Fehlerquellen garantiert wird.

In der Zukunft wird eine DXR-Version für die klinische Anwendung zur Verfügung stehen, die ohne das Einscannen des digitalen Bildmaterials im Sinne eines voll-digitalisierten Modus durchführbar ist. Zum Zeitpunkt der Dissertation war hingegen das Einscannen des Röntgenbildmaterials erforderlich, da keine Kompatibilität zwischen PACS-Software des Universitätsklinikums Jena und dem DXR-System bestand. Die vollständig digital arbeitende DXR-Technik verspricht noch bessere Reproduzierbarkeitsdaten, eine einfachere Handhabung und reduzierte technische Anfälligkeit bei nicht mehr benötigtem, hochauflösendem Scanner. In diesem Zusammenhang sind gerade die verbesserten Reproduzierbarkeitswerte von großer Bedeutung, da Schmiereffekte während des Ausdrucks der Röntgenbilder mit konsukutiven Konturunschärfen der bildlich dargestellten Detailstrukturen unterbleiben.

Die Komponenten des Pronosco X – posure System™ stellen sich wie folgt dar (siehe Abb. 16):

- im Lichttransmissionsmodus arbeitender Scanner
(Auflösung von 300 dpi, 118 Pixel pro cm entsprechend)
- leistungsfähiger Personalcomputer (mit Windows® NT 4.0) mit CD Laufwerk
- Bildschirm
- Windows NT 4.0 kompatibler Drucker
- Tastatur und Mouse
- weiteres Zubehör (Scanner – Testblatt, CD – ROM und die eigentliche Software zur DXR-Bildanalyse).



Abb. 16 Die Komponenten des Pronosco X-posure Systems™: Drucker, Computer mit Monitor, Tastatur und Mouse, sowie Scanner

3.2.2 Qualitätskontrolle und mögliche Fehlerquellen der Digitalen Radiogrammetrie

Die Digitale Radiogrammetrie ist Studien von Malich et al. (2004) und Böttcher et al. (2005c) zufolge gegenüber einer Vielzahl an technischen Einflussgrößen bei der Bildaquisition stabil, mit Ausnahme der Röhrenspannung und der Verwendung unterschiedlicher digitaler Röntgenanlagen. Hierbei wurde festgestellt, dass eine variable Röhrenspannung mit einem Präzisionsfehler von bis zu 2,59 % einen signifikanten Einfluss auf die DXR-BMD beinhaltet. Durch die Angabe von Korrekturfaktoren hinsichtlich der Röhrenspannung (Böttcher J et al. 2005c), ausgehend von einem KV-Wert = 42, gelingt die Berichtigung der erhobenen Werte beispielsweise für die DXR-BMD: +0,11 % / 1 KV für digitale Ausdrücke von Philips und -0,92 % / 1 KV für digitale Hardcopys von Siemens. Bezug nehmend zur Veröffentlichung von Dietze R und Köcher E (1982), welche die optimale Röhrenspannung für Hand- und Handgelenkröntgenaufnahmen mit einem KV-Wert von 42 angaben, wurde für alle verwendeten Röntgenbilder ein identischer Wert (KV = 42) für die Röhrenspannung berücksichtigt; ebenfalls wurde nur eine digitale Röntgenanlage zur Röntgenbilderstellung

verwendet. Insgesamt gelang durch diese Vorgehensweise eine weitestgehende Elimination möglicher Fehlerquellen bei der Röntgenbildakquisition.

Um die regelrechte Funktionsweise des Scanners garantieren zu können, ist ein regelmäßiger Scannertest durchzuführen. Der Durchführungszeitpunkt für einen erneuten Scannertest wird automatisch vom System auf dem Bildschirm angezeigt (nach 50 Einlesevorgängen). Hierzu wird ein von der Firma Pronosco mitgeliefertes Scanner-Testblatt in den Scanner eingelegt und durch das Programm analysiert. Anschließend wird in der Bildanalyse die Bildschärfe, die Geradlinigkeit der Graustufenumwandlung und die Bildgeometrie überprüft. Erst wenn dieser Test erfolgreich abgeschlossen wurde, war die DXR-Software für eine Auswertung weiterer Röntgenaufnahmen verfügbar.

3.2.3 Messvorgang der Digitalen Radiogrammetrie

Das Pronosco X-Posure System™ (Version 2.0, Sectra Pronosco A/S, Vedbaek, Dänemark), welches auf eine radiogrammetrische Analyse der drei mittleren Metacarpalknochen basiert, wurde verwendet, um die DXR-BMD, die DXR-CT, die DXR-W und den DXR-MCI, anhand von Handgelenks- oder Handröntgenaufnahmen zu bestimmen. Alle Röntgenaufnahmen wurden durch ein Polydoros SX 80 (Siemens, München, Deutschland) unter standardisierten Konditionen angefertigt (siehe Kapitel 3.1.1). Die digitalen Röntgenbilder wurden ausgedruckt und später unter Zuhilfenahme eines im Lichttransmissionsmodus arbeitenden, hochauflösenden Scanners detailliert erfasst.

Im Einzelnen werden mit der verwendeten Software folgende Funktionen und Messvorgänge realisiert:

1. Automatische Identifikation des Zentrums der Röntgenaufnahme und Einstellung des digitalisierten Röntgenbildes mittels der vom System festgelegten Haupteinstellung (unter Beachtung der Bildgrenzen).
2. Aufsuchen der drei zu analysierenden Metacarpalia (II-IV).
3. Automatische Festlegung der ROI's für die drei mittleren Metacarpalknochen (siehe Abbildung 17); hierbei muss die Lage der ROI's vom Bediener bestätigt werden, obgleich eine Veränderung der ROI – Platzierung durch den Bediener selber nicht möglich ist.

4. Jede ROI muss zur BMD-Bestimmung eine Differenzierung von Knochen und Weichteilen gewährleisten. Der Knochen wird in eine Markregion, die von zwei kortikalen Arealen umgeben ist, eingeteilt.
5. Das System identifiziert die innere und äußere Knochenkante durch die Unterteilung und legt die Markregion der Metacarpalknochen fest.
6. Die kortikale Knochendicke wird im Bereich der ROI berechnet. Überdies ist in der Ermittlung die äußere Breite des Knochenaußendurchmessers enthalten. Hierfür werden pro ROI 118 Messpunkte pro Zentimeter verwendet.
7. Anschließend werden die Knochenmineraldichte, der Metacarpal-Index, sowie die kortikale Dicke und der äußere metacarpale Durchmesser automatisch berechnet.

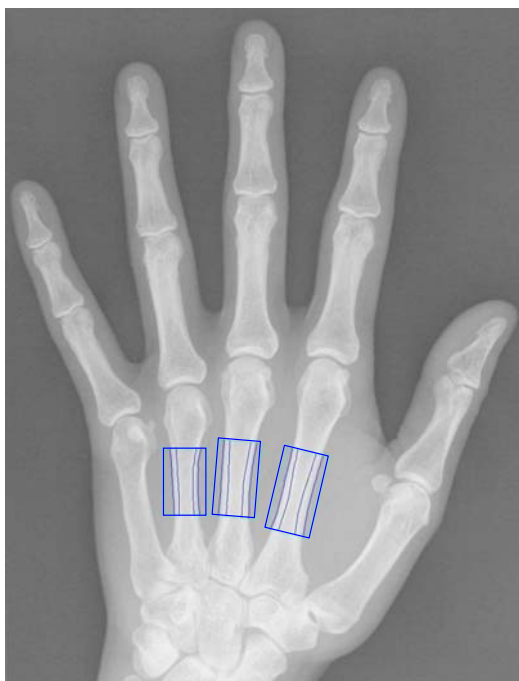


Abb. 17 Bildschirmansicht des Pronosco X –posure Systems™ mit korrekter automatischer Festlegung der ROI's im digitalisierten Röntgenbild

Das System überprüft selbstständig die Qualität der eingescannten Bilder und unterbricht den Messvorgang in Fällen von unzureichender Bildqualität. Der systemeigene Algorithmus definiert automatisch sogenannte Regionen von Interesse (ROI = region of interest) in einem definierten Bereich der Metacarpalia II, III und IV und identifiziert nachfolgend die jeweilige äußere und innere kortikale Kante der zu untersuchenden Metacarpalia. Die innere kortikale Kante wird dabei als ein Intensitätsmaximum und die äußere Kante als ein Intensitätsminimum angenommen (siehe Abb.18).

Um die ossären Strukturen in den Röntgenaufnahmen zu erkennen, verwendet das Pronosco X-posure System einen systemeigenen Algorithmus, bekannt als Active Shape Model (ASM) (Cootes TF et al. 1995). Der ASM-Algorithmus dient dem Auffinden des mittleren diaphysären Bereiches der Metacarpalia II-IV (Rosholm A et al. 2001). Nachdem jede Diaphyse identifiziert wurde, erfolgt automatisch die Positionierung der regions of interest. Im Einzelnen platziert der systemeigene Algorithmus die drei ROI's in einer paarweisen Anordnung, indem er diese entlang der Diaphysen in eine Position bringt, die durch den geringsten diaphysären Außendurchmesser (DXR-W) gekennzeichnet ist. Die Höhe der ROI's ist festgelegt auf 2,0 cm, 1,8 cm und 1,6 cm für die 2., 3. und 4. Metacarpalknochen. Für die Berechnung der DXR-BMD und des DXR-MCI werden die Mittelwerte des Außendurchmessers der Metacarpalknochen (DXR-W) und der kortikalen Dicke (DXR-CT) des zweiten bis vierten Metacarpalknochens benötigt (siehe Abb.17).

3.2.4 Kalkulation der Parameter für die Digitale Radiogrammetrie

Unter der Annahme eines elliptischen Knochenmodells (Lanzenby R 1995) werden für die Ermittlung der DXR-BMD und des DXR-MCI die Mittelwerte des Außendurchmessers der Metacarpalknochen (W) und die kortikale Dicke (T) des zweiten bis vierten Metacarpalknochens berechnet. Die innere kortikale Kante wird dabei als ein Intensitätsmaximum und die äußere Kante als ein Intensitätsminimum angenommen (Abb. 18).

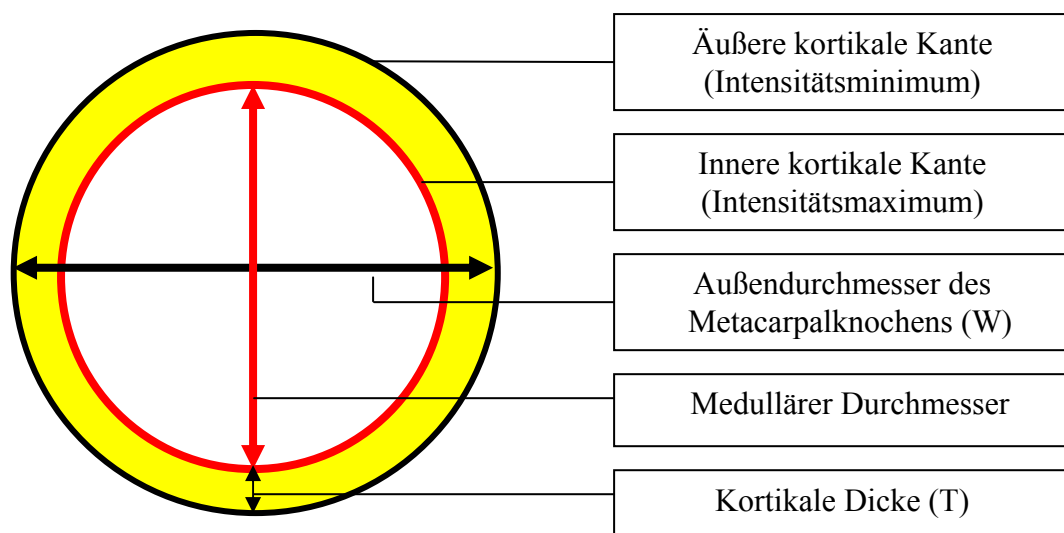


Abb. 18 Definition der Variablen zur Berechnung des MCI am geometrischen Querschnittmodell eines Metacarpalknochens

Der folgende Schritt umfasst die Berechnung der Kenngröße cortical volume per projected area (VPA, cm) als Annäherung zur Knochenmineraldichte (Rosholm A et al. 2001), welche jeweils für jeden Metacarpalknochen (II, III und IV) kalkuliert wird.

$$VPA_{(II,III,IV)} = \pi * T_{(II,III,IV)} * (1 - T_{(II,III,IV)} / W_{(II,III,IV)})$$

(VPA= Kortikales Volumen mit Bezug zur Fläche; T= Kortikale Dicke; W= Außendurchmesser des Metacarpalknochens)

Der für alle Metacarpalknochen repräsentative $VPA_{(mc)}$ wird wie folgt definiert:

$$VPA_{(mc)} = (VPA_{(II)} + VPA_{(III)} + 0,5 * VPA_{(IV)}) / 2,5$$

(VPA= Kortikales Volumen mit Bezug zur Fläche)

Der vierte Metacarpalknochen wird geringer bewertet, da er eine geringere Präzision aufweist und eine limitierte klinische Bedeutung hat.

Durch die Multiplikation von VPA mit der spezifischen Konstanten (ρ adaptiert VPA an volumetrische Knochendichtemessung mit der DXA, Hologic QDR 2000 am distalen Radius) für die Knochenmineraldichte $\rho = 1,2 \text{ Ca/cm}^3$ erhält man die DXR-BMD (Laval-Jeantet AM et al. 1983).

$$DXR-BMD = \rho * VPA_{(mc)} * (1 - P)$$

(VPA= Kortikales Volumen mit Bezug zur Fläche; P = Porosität)

Für die Metacarpalknochen II – IV wird das Verhältnis von Außendurchmesser (W) zur doppelten kortikalen Dicke ($2 * T$) berechnet, welches dem MCI entspricht (Jorgensen JT et al. 2000).

Mit den folgenden Gleichungen wird der MCI berechnet.

$$DXR-MCI_{(II,III,IV)} = 2 * T_{(II,III,IV)} / W_{(II,III,IV)}$$

$$DXR-MCI = (DXR-MCI_{(II)} + DXR-MCI_{(III)} + DXR-MCI_{(IV)}) / 2,5$$

(T= Kortikale Dicke; W= Außendurchmesser des Metacarpalknochens)

3.2.5 Reproduzierbarkeit der Digitalen Radiogrammetrie

Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der DXR unter Standardbedingungen, wurden eine Inter-Röntgenbild- und eine Intra-Röntgenbildanalyse unter Berechnung des jeweiligen Variationskoeffizienten (CV) für konventionell und digital angefertigte Röntgenaufnahmen durchgeführt (Böttcher J et al. 2005c).

Die Inter-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit der DXR-BMD und des DXR-MCI wurde anhand von 10 nacheinander wiederholt angefertigten Röntgenbildern einer männlichen Leichenhand unter Berücksichtigung der nachfolgend aufgeführten Standardbedingungen verifiziert.

Dabei wurden für die konventionellen Röntgenbilder (Röntgenanlage: Philips Super 80 CP) nachstehende standardisierte Parameter berücksichtigt:

- FFD: 100 cm
- Röhrenspannung: 42 kV
- Stromstärke-Zeitprodukt: 6 mAs
- Kodak T-MAT plus 200 oder
Agfa Curix 200

Für die digital angefertigten Röntgenaufnahmen (Geräte: Diagnost Philips Optimus und Siemens Polydoros SX 80) wurden die folgenden konstanten technischen Kenngrößen festgelegt:

- FFD: 100 cm
- Röhrenspannung: 42 kV
- Stromstärke-Zeitprodukt: 4 mAs

Um die Intra-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit zu evaluieren, wurden von einem einzelnen konventionellen bzw. digitalen Röntgenbild 10 wiederholte Analysen der DXR-BMD und der DXR-MCI angefertigt.

3.2.4.1 Inter- Röntgenbild-Reproduzierbarkeit

Nach Kalkulation der DXR-BMD und des DXR-MCI anhand von 10 Aufnahmen, welche unter gleichen technischen Konditionen angefertigt wurden, ergaben sich für konventionell angefertigte Röntgenbilder CV-Werte von 0,49% (Agfa) bzw. von 0,33% (Kodak) für die DXR-BMD (Böttcher J et al. 2005c). Gleichartige Resultate zeigten sich für den DXR-MCI mit einem Variationskoeffizienten von jeweils 0,50% (siehe Tab.6).

Tab. 6 Inter-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit für konventionell angefertigte Röntgenaufnahmen

Konventionelle Technik	Agfa Curix (n = 20)	Kodak T-MAT Plus (n = 20)
DXR		
BMD (g/cm ²)	0,614	0,611
SD	0,003	0,002
CV in %	0,49	0,33
MCI	0,404	0,401
SD	0,002	0,002
CV in %	0,50	0,50

Hinsichtlich der digital erstellten Röntgenbilder, reichte der CV-Wert von 0,57% (Philips) bis 1,18% (Siemens) für die DXR-BMD, während die Inter-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit für den DXR-MCI beim Philips-Röntgengerät 0,78% und unter Verwendung des Siemensgerätes 1,28% betrug (Böttcher J et al. 2005c) (siehe Tab.7).

Tab. 7 Inter-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit für digital angefertigte Röntgenaufnahmen

Digitale Technik	Philips (n = 20)	Siemens (n = 20)
DXR		
BMD (g/cm ²)	0,523	0,591
SD	0,003	0,007
CV in %	0,57	1,18
MCI	0,383	0,392
SD	0,003	0,005
CV in %	0,78	1,28

3.2.4.2 Intra- Röntgenbild-Reproduzierbarkeit

Die Intra- Röntgenbild-Reproduzierbarkeit wurde durch eine zehnfach wiederholte Analyse eines identischen Bildes berechnet. Unter dieser Voraussetzung wurde für die DXR-BMD der konventionell erstellten Röntgenaufnahmen ein CV-Wert von 0,26% (Agfa) bzw. 0,13% (Kodak) ermittelt. Die Reproduzierbarkeit für den DXR-MCI ergab 0,33% mit Agfa- und 0,17% für Kodak-Filmfolien (siehe Tab.8).

Tab. 8 Intra-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit von konventionell und digital angefertigten Röntgenaufnahmen

DXR	Konventionelle Technik		Digitale Technik	
	Agfa Curix	Kodak T-MAT plus	Philips	Siemens
BMD (g/cm ²)	0,608	0,613	0,528	0,578
SD	0,0016	0,0008	0,0014	0,0003
CV in %	0,26	0,13	0,27	0,05
MCI	0,399	0,402	0,386	0,380
SD	0,0013	0,0007	0,0016	0,0005
CV in %	0,33	0,17	0,42	0,13

Hinsichtlich der digital angefertigten Röntgenbilder (Tab.8) wurde eine Intra-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit für die DXR-BMD von 0,27% (Philips) bzw. von 0,05% (Siemens) dokumentiert. Für den DXR-MCI offenbarten sich CV-Werte von 0,42% (Philips) bzw. von 0,13% (Siemens) (Böttcher J et al. 2005c).

Im Rahmen beider postmortem Studien von Malich A et al. (2004) und Böttcher J et al. (2005c) wurde der Einfluss von technischen Parametern während der Anfertigung der Röntgenaufnahmen auf die Parameter der Digitalen Radiogrammetrie verifiziert. Hierbei konnte für folgende Parameter kein signifikanter Einfluss eruiert werden:

1. Film-Fokus-Abstand
2. Filmsensitivität
3. Stromstärke-Zeitprodukt
4. Film-Typ

Hinsichtlich der Röhrenspannung konnte ein signifikanter Einfluss auf die Präzision der DXR-BMD mit einem Variationskoeffizient von 0.50 % (digitale Röntgenbilder via PACS

analysiert) und einem Variationskoeffizient von 2.05 % (ausgedruckte digitale Röntgenbilder) nachgewiesen werden. Bezüglich der konventionellen Röntgenbilder und deren Analyse durch die DXR konnte ein Variationskoeffizient von 1.32 % (Agfa) und 0.99 % (Kodak) für die DXR-BMD erhoben werden.

3.3 Statistische Auswertung

Alle Röntgenbilder dieser Studie, welche für die DXR-Analyse genutzt wurden, wurden im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung (i.e. Frakturausschluss) erhoben. Es wurden keine zusätzlichen Röntgenbilder zu Studienzwecken angefertigt.

Für die statistische Auswertung der Messergebnisse wurde das SPSS-Programm, Version 12.0.1 des Herstellers SPSS (Chicago, Illinois USA) und das SAS System, Version 8 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) für Windows verwendet.

Das Ziel der statistischen Analyse war eine Etablierung von normativen Referenzwerten für die Knochenmineraldichte (DXR-BMD), den Metacarpal-Index (DXR-MCI), die kortikale Dicke (DXR-CT) und den metacarpalen Knochendurchmesser (DXR-W). Um Daten zu einer normativen Referenzdatenbank zusammenzuführen, wurde die Homogenität der Daten umfassend überprüft. Mittels der Regressionsanalyse wurde das gleichsinnige oder gegenläufige Verhalten aller DXR-Parameter hinsichtlich des Geschlechts und des Alters überprüft. Diese Untersuchung wurde unter Zuhilfenahme eines Regressionsmodells für die DXR-BMD versus den Vorhersagevariablen der Studienparameter wie Alter, Gewicht und Größe durchgeführt. Mittels dem Overall-F-Test wurde errechnet, ob die Unterschiede zwischen den Parametern signifikant unterschiedlich von 0 waren. Die Verläufe der Referenzkurven für DXR-BMD und DXR-MCI wurden erhalten, indem das sogenannte Power of the Mean Modell (POM - Kräfteverhältnis eines gemittelten Modells) angewendet wurde. Es wurde diesem Modell der Vorrang vor den Regressionsanalysen gegeben, ein Standardtest für die Varianzheterogenität wurde zusätzlich erhoben (Levene-Test). Die Referenzkurven basierten auf einer Verringerung der DXR-BMD und des DXR-MCI mit zunehmendem Alter und mit dem Alter² (zweiter Ordnung, um die evt. existenten Feinheiten der Abweichung durch die Potenzierung noch besser darstellen zu können). Die Referenzlevel und die Standardabweichung für den T-Score wurden als Durchschnitts- und Standardabweichung der DXR-Parameter berechnet. Die Signifikanz der geschlechtsabhängigen Veränderungen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test dokumentiert. Hinsichtlich der Signifikanz von Unterschieden zwischen Röntgenbildern der Hand und Röntgenbildern des Handgelenks wurden diese Differenzen mit dem T-Test für ungepaarte

Gruppen errechnet, um die Gleichheit von beiden Gruppen zu bestätigen; in einer entgegengesetzten Richtung wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests, die signifikanten Unterschiede zwischen beiden Röntgenbild-Gruppen dargestellt.

Die genaue Altersgruppeneinteilung erfolgte zuerst in Altersgruppen in Abständen von 5 Jahren. Bedingt durch die nicht realisierbare Identifikation der Metacarpalknochen bei Studienteilnehmern unter 6 Jahren war es dem DXR-System nicht möglich, eine zuverlässige Auswertung vorzunehmen. Daher wurde die geringe Anzahl der Kinder unter 15 Jahren in eine Kategorie zusammengefasst. Ein ähnliches Vorgehen wurde mit höherem Lebensalter der Studienteilnehmer von über 85 Jahren erforderlich. Die geringe Anzahl an Personen im höheren Lebensalter wird durch eine limitierte klinische Vorstellung der Patienten und eine reduzierte Mobilität mit erhöhtem Frakturrisiko altersbedingt verursacht.

Das Studienkollektiv wurde in 16 Altersgruppen aufgeteilt, wiederum differenziert nach Geschlecht und Art der Röntgenaufnahmen (i.e. Hand- oder Handgelenksröntgenaufnahmen), Hierdurch gelang eine möglichst differenzierte Normwerteanalyse.

4. Ergebnisse

4.1 Altersabhängige Veränderungen der Parameter der Digitalen Radiogrammetrie differenziert nach dem Geschlecht

Das DXR-System erkennt zuverlässig die Metacarpalia von Personen mit einem Knochenalter von über 6 Jahren. Diese Studie zeigt einen erwarteten deutlichen Einfluss des Alters auf alle gemessenen DXR-Parameter (siehe Tab. 9).

Tab. 9 Mittelwerte und Standardabweichungen der DXR-Parameter für die jeweiligen Altersgruppen (Männer, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 1131)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
< 15	93	0,460 (0,072)	0,374 (0,053)	0,144 (0,029)	0,762 (0,082)
15 – 19	200	0,596 (0,074)	0,459 (0,056)	0,195 (0,028)	0,849 (0,091)
20 – 24	183	0,619 (0,078)	0,476 (0,054)	0,204 (0,030)	0,859 (0,090)
25 – 29	121	0,625 (0,077)	0,482 (0,064)	0,206 (0,030)	0,863 (0,100)
30 – 34	93	0,625 (0,091)	0,481 (0,066)	0,205 (0,036)	0,855 (0,097)
35 – 39	104	0,634 (0,079)	0,481 (0,056)	0,209 (0,030)	0,870 (0,098)
40 – 44	75	0,641 (0,069)	0,465 (0,060)	0,209 (0,029)	0,901 (0,078)
45 – 49	65	0,649 (0,067)	0,477 (0,062)	0,213 (0,029)	0,895 (0,080)
50 – 54	50	0,627 (0,080)	0,463 (0,054)	0,205 (0,029)	0,876 (0,081)
55 – 59	46	0,626 (0,079)	0,441 (0,061)	0,203 (0,030)	0,922 (0,084)
60 – 64	23	0,615 (0,053)	0,430 (0,058)	0,192 (0,022)	0,916 (0,068)
65 – 69	24	0,585 (0,076)	0,415 (0,060)	0,185 (0,030)	0,893 (0,085)
70 – 74	19	0,566 (0,079)	0,382 (0,056)	0,175 (0,027)	0,923 (0,106)
75 – 79	17	0,559 (0,084)	0,367 (0,057)	0,170 (0,029)	0,938 (0,107)
80 – 84	7	0,501 (0,040)	0,337 (0,063)	0,147 (0,024)	0,911 (0,103)
≥ 85	11	0,478 (0,089)	0,335 (0,070)	0,147 (0,024)	0,924 (0,049)
Total	1.131	0,603 (0,091)	0,456 (0,069)	0,196 (0,035)	0,864 (0,097)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Zu Beginn des DXR-BMD Verlaufes besteht für das männliche und weibliche Geschlecht im Alter bis zu 15 Jahren mit 0,460 g/cm² (männlich) bzw. 0,449 g/cm² (weiblich) mit einer Abweichung von nur 2,45 % ein ähnlicher Startpunkt (siehe Abb. 19).

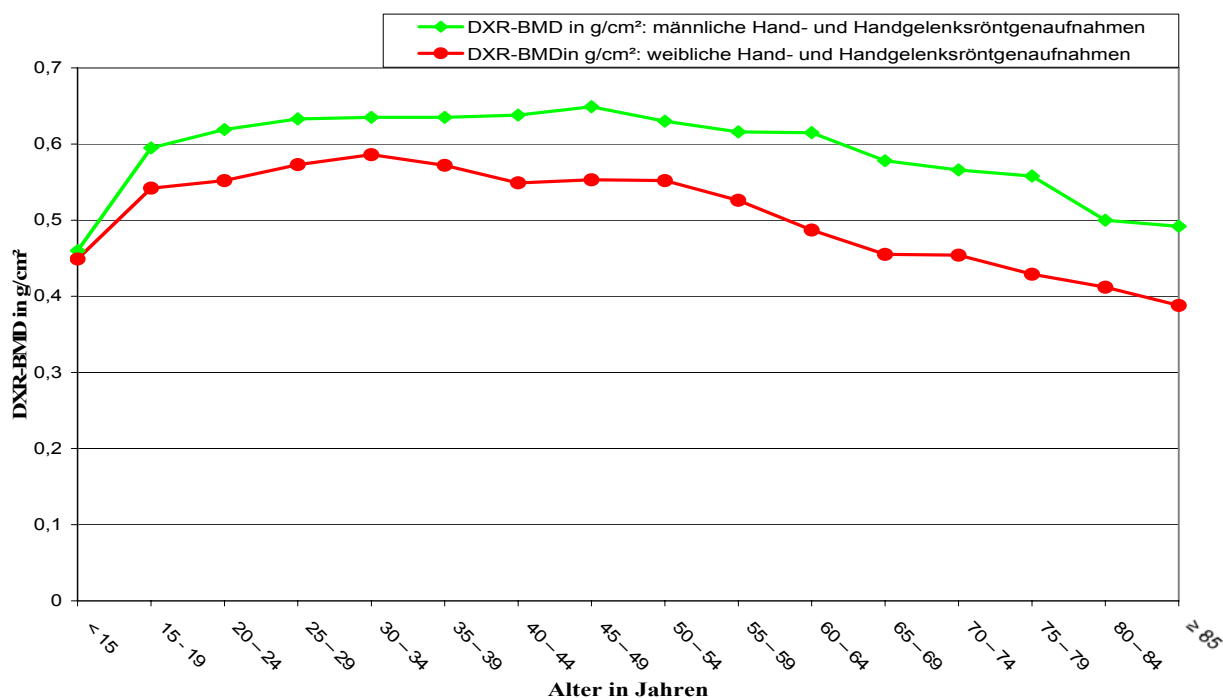


Abb. 19 Graphische Darstellung der geschlechtsspezifischen Veränderungen der DXR-BMD in Abhängigkeit vom Alter

Bis zum Lebensalter von 15-19 Jahren zeigt sich bereits, dass die Werte der DXR-BMD bei Männern deutlicher zunehmen, als bei Frauen (Mann: von 0,460 g/cm² auf 0,596 g/cm²; entspricht einer Zunahme von 29,57 % - Frau: von 0,450 g/cm² auf 0,542 g/cm²; entspricht einer Zunahme von 20,44 %). Die DXR-BMD steigt kontinuierlich bei Männern (+44,8 %) von 0,460 ± 0,072 g/cm² (Alter < 15 Jahre, siehe Tab. 9) auf 0,666 ± 0,079 g/cm² bis zu einem Alter von 48 Jahren (siehe Tab. 13) an. Bei Frauen zeigt die DXR-BMD einen kontinuierlichen Anstieg (+39,1%) von 0,450 ± 0,057 g/cm² im Alter von < 15 Jahren (siehe Tab. 10) bis zu einem Wert von 0,626 ± 0,062 g/cm² im Alter von 33 Jahren (siehe Tab. 14).

Tab. 10 Mittelwerte und Standardabweichungen der DXR-Parameter für die jeweiligen Altersgruppen (Frauen, Hand- und Handgelenkröntgenaufnahmen, n= 954)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
< 15	96	0,450 (0,057)	0,399 (0,065)	0,141 (0,022)	0,714 (0,076)
15 – 19	106	0,542 (0,066)	0,473 (0,061)	0,179 (0,025)	0,762 (0,073)
20 – 24	127	0,552 (0,064)	0,477 (0,070)	0,181 (0,026)	0,761 (0,071)
25 – 29	82	0,574 (0,069)	0,496 (0,068)	0,192 (0,029)	0,776 (0,077)
30 – 34	75	0,585 (0,066)	0,511 (0,063)	0,195 (0,028)	0,764 (0,073)
35 – 39	72	0,573 (0,068)	0,494 (0,071)	0,190 (0,028)	0,771 (0,077)
40 – 44	56	0,565 (0,056)	0,486 (0,056)	0,186 (0,024)	0,775 (0,077)
45 – 49	59	0,566 (0,066)	0,466 (0,060)	0,185 (0,026)	0,792 (0,084)
50 – 54	57	0,552 (0,081)	0,465 (0,058)	0,181 (0,031)	0,780 (0,098)
55 – 59	41	0,527 (0,070)	0,438 (0,057)	0,170 (0,024)	0,773 (0,080)
60 – 64	37	0,490 (0,073)	0,384 (0,052)	0,152 (0,026)	0,786 (0,096)
65 – 69	42	0,451 (0,061)	0,357 (0,046)	0,139 (0,024)	0,775 (0,101)
70 – 74	22	0,456 (0,069)	0,343 (0,054)	0,139 (0,026)	0,807 (0,080)
75 – 79	25	0,429 (0,064)	0,325 (0,043)	0,128 (0,021)	0,792 (0,098)
80 – 84	26	0,415 (0,080)	0,317 (0,054)	0,123 (0,028)	0,772 (0,096)
≥ 85	31	0,385 (0,057)	0,278 (0,044)	0,116 (0,029)	0,803 (0,092)
Total	954	0,526 (0,087)	0,445 (0,087)	0,171 (0,035)	0,768 (0,083)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Gleichsinnige Resultate sind für den DXR-MCI mit einem kontinuierlichen Anstieg von $0,374 \pm 0,053$ auf $0,491 \pm 0,039$ bei den 45-jährigen Männern (+31,3 %) und von $0,399 \pm 0,065$ auf $0,552 \pm 0,086$ bei den 34-jährigen Frauen (+38,3 %) evaluierbar (siehe Tab. 9, 10,

13 und 14). Ein deutlicher Anstieg (+54,9 %) ist für die DXR-CT (Männer) von $0,144 \text{ cm} \pm 0,029 \text{ cm}$ (im Alter < 15 Jahren) auf $0,223 \text{ cm} \pm 0,035$ (im Alter von 48 Jahren) feststellbar. Bezüglich der weiblichen Studienteilnehmer beträgt der relative Anstieg der DXR-CT +48,9 % (siehe Tab. 9, 10, 13 und 14). In beiden Geschlechtern zeigt der DXR-W einen erwarteten relativen Anstieg bis zum Alter über 85 Jahren mit +21,3 % (Männer) versus +12,5 % bei den Frauen (siehe Tab. 10 und 11).

Die DXR-BMD des Mannes weist nach dem Erreichen der Peak Bone Mass bis zu einem Alter von 85 Jahren einen kontinuierlichen Abfall auf und beträgt im Alter von 85 Jahren nur noch $0,478 \text{ g/cm}^2$. Die Entwicklung der Knochenmineraldichte zeigt bei der Frau eine Peak-Bone-Mass im 33. Lebensjahr (siehe Tab. 14) mit einer DXR-BMD von $0,626 \text{ g/cm}^2$. Danach fällt die DXR-BMD bis zum 50. Lebensjahr um durchschnittlich 0,89 % pro Jahr ab, hat jedoch im Zeitraum ab dem 50. Lebensjahr bis zum 65. Lebensjahr einen akzentuierten Abfall mit bis zu 1,72 % relativem Verlust jährlich zu verzeichnen (siehe Tab. 11).

Tab. 11 Altersbezogene relative Veränderungen der DXR- BMD und des DXR-MCI (Frauen, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 954)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	Veränderung der DXR- BMD in Prozent	DXR-MCI Mittelwert (SD)	Veränderung des DXR-MCI in Prozent
< 15	96	0,450 (0,057)		0,399 (0,065)	
15 – 19	106	0,542 (0,066)	+ 20.4	0,473 (0,061)	+ 18.5
20 – 24	127	0,552 (0,064)	+ 1.8	0,477 (0,070)	+ 0.8
25 – 29	82	0,574 (0,069)	+ 4.0	0,496 (0,068)	+ 4.0
30 – 34	75	0,585 (0,066)	+ 1.9	0,511 (0,063)	+ 3.0
35 – 39	72	0,573 (0,068)	- 2.1	0,494 (0,071)	- 3.4
40 – 44	56	0,565 (0,056)	- 1.4	0,486 (0,056)	- 1.6
45 – 49	59	0,566 (0,066)	+ 0.2	0,466 (0,060)	- 4.3
50 – 54	57	0,552 (0,081)	- 2.5	0,465 (0,058)	- 0.2
55 – 59	41	0,527 (0,070)	- 4.7	0,438 (0,057)	- 6.2
60 – 64	37	0,490 (0,073)	- 7.6	0,384 (0,052)	- 14.1
65 – 69	42	0,451 (0,061)	- 8.6	0,357 (0,046)	- 7.6
70 – 74	22	0,456 (0,069)	+ 1.1	0,343 (0,054)	- 4.1
75 – 79	25	0,429 (0,064)	- 6.3	0,325 (0,043)	- 5.5
80 – 84	26	0,415 (0,080)	- 3.4	0,317 (0,054)	- 2.5
≥ 85	31	0,385 (0,057)	- 7.8	0,278 (0,044)	- 14.0
Total	954	0,526 (0,087)		0,445 (0,087)	

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index)

Frauen zeigen einen kontinuierlichen Abfall der DXR-BMD bei Personen in der Altersgruppe von 50 bis 54 Jahren mit -2,5 % versus -3,5 % hinsichtlich des männlichen Kollektives. Bei Frauen mit einem Alter über 84 Jahren beträgt die DXR-BMD 0,385 g/cm². Die Differenz der

DXR-BMD zwischen Mann und Frau nimmt ab dem 50. Lebensjahr zu; war die Differenz zwischen beiden Geschlechtern noch bei $0,075 \text{ g/cm}^2$ (+13,59 %) im 50. Lebensjahr, so nimmt diese Differenz danach deutlich zu, bis auf Werte von $0,134 \text{ g/cm}^2$ (+29,71 %) in der Altersgruppe der 65-70 Jährigen. Die männliche Altersgruppe zwischen 80-84 Jahren weist eine akzentuierte Reduktion der DXR-BMD von -11,6 % auf (siehe Tab. 12).

Tab. 12 Altersbezogene relative Veränderungen der DXR- BMD und des DXR-MCI (Männer, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 1131)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert (SD)	Veränderung der DXR- BMD in Prozent	DXR-MCI Mittelwert (SD)	Veränderung des DXR-MCI in Prozent
< 15	93	0,460 (0,072)		0,374 (0,053)	
15 – 19	200	0,596 (0,074)	+29.6	0,459 (0,056)	+22.7
20 – 24	183	0,619 (0,078)	+ 3.9	0,476 (0,054)	+ 3.7
25 – 29	121	0,625 (0,077)	+ 1.0	0,482 (0,064)	+ 1.3
30 – 34	93	0,625 (0,091)	0	0,481 (0,066)	- 0.2
35 – 39	104	0,634 (0,079)	+1.4	0,481 (0,056)	0
40 – 44	75	0,641 (0,069)	+ 1.1	0,465 (0,060)	- 3.4
45 – 49	65	0,649 (0,067)	+ 1.2	0,477 (0,062)	+ 2.6
50 – 54	50	0,627 (0,080)	- 3.5	0,463 (0,054)	- 3.0
55 – 59	46	0,626 (0,079)	- 0.2	0,441 (0,061)	- 5.0
60 – 64	23	0,615 (0,053)	- 1.8	0,430 (0,058)	- 2.6
65 – 69	24	0,585 (0,076)	- 5.1	0,415 (0,060)	- 3.6
70 – 74	19	0,566 (0,079)	- 3.4	0,382 (0,056)	- 8.6
75 – 79	17	0,559 (0,084)	- 1.3	0,367 (0,057)	- 4.1
80 – 84	7	0,501 (0,040)	- 11.6	0,337 (0,063)	- 8.2
≥ 85	11	0,478 (0,089)	- 4.8	0,335 (0,070)	- 0.6
Total	1.131	0,603 (0,091)		0,456 (0,069)	

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index)

Nach Auswertung aller Daten ist sowohl für das männliche als auch für das weibliche Kollektiv jeweils eine Referenzkurve des Verlaufs der DXR-BMD darstellbar (siehe Abb. 20 und 21).

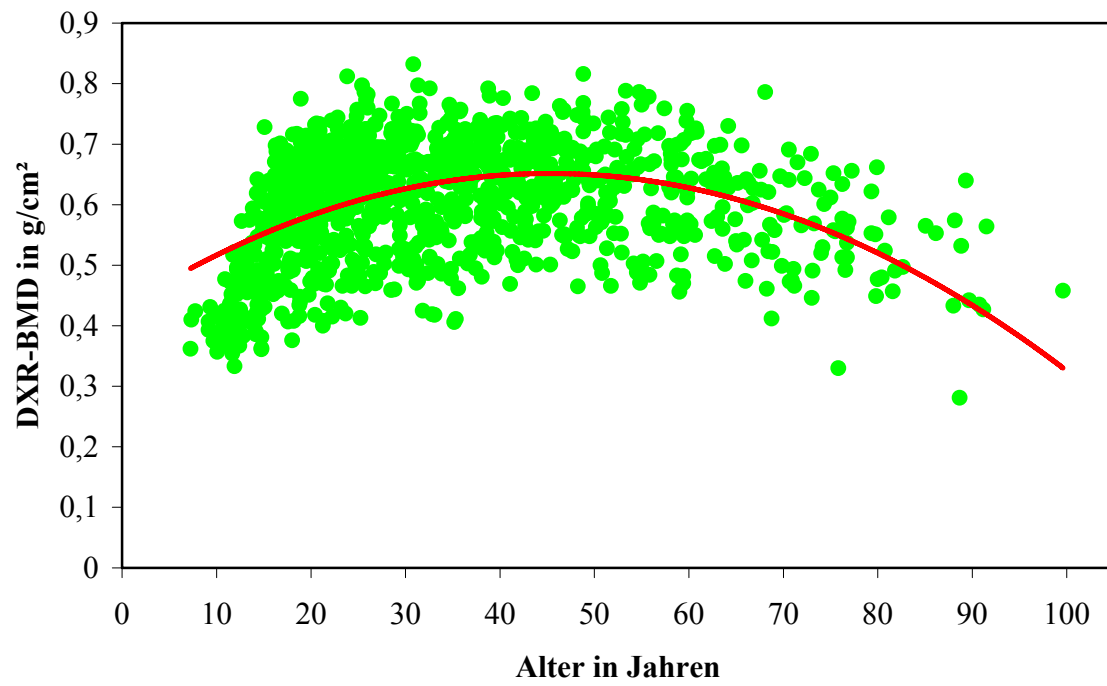


Abb. 20 Referenzkurve der Knochenmineraldichte (gemessen mittels DXR) für Männer

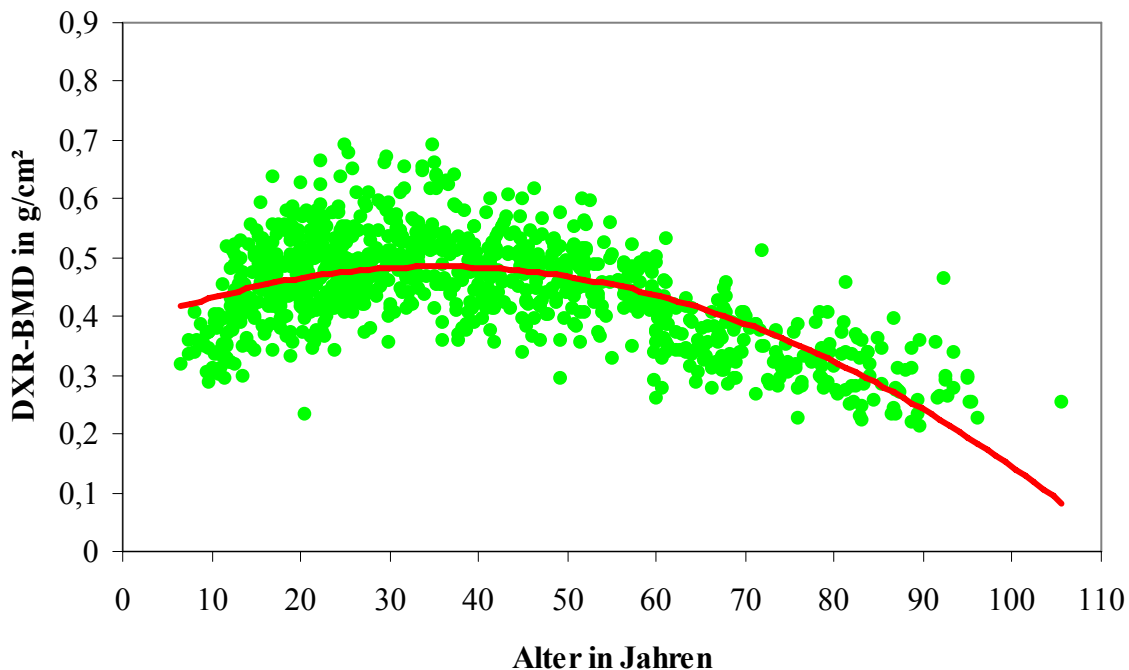


Abb. 21 Referenzkurve der Knochenmineraldichte (gemessen mittels DXR) für Frauen

4.2 Evaluierung der Spitzenknochenmasse (Peak Bone Mass) für die Digitale Radiogrammetrie

Um eine zuverlässige Interpretation detektiver Veränderungen der DXR-Parameter zu ermöglichen, ist ein Vergleich zu den Maximalwerten der DXR-Kenngrößen unverzichtbar erforderlich. So ist der mittels DXR ermittelte Knochenmasseverlust und dessen Ausmaß erst durch den Vergleich mit der Spitzenknochenmasse (Peak Bone Mass) exakt bewertbar und ein T-Score eruiert. Im Weiteren wurden die Referenzwerte einer Altersgruppe für jeden DXR-Parameter ermittelt, welche eine signifikante Reduktion im Vergleich zum Maximalwert aufwiesen. So kann der signifikante, altersabhängige Verlust an kortikaler Knochenmasse statistisch korrekt charakterisiert werden.

Das Maximum der Knochenmineraldichte (DXR-BMD) bei den männlichen Studienteilnehmern ist mit $0,666 \pm 0,078 \text{ g/cm}^2$ im Alter von 48 Jahren erreicht. Mit einem Wert von $0,491 \pm 0,039$ ist das Maximum des Metacarpal-Index in einem Alter von 45 Jahren zu finden (siehe Tab. 13), während die maximale kortikale Dicke mit $0,223 \pm 0,035 \text{ cm}$ bei den 48-jährigen Männern dokumentierbar ist. Der weiteste metacarpale Außendurchmesser

ist mit 0,938 cm bei den 75-79 -jährigen Männern zu registrieren (siehe Tab. 9). So bleibt festzuhalten, dass die DXR-BMD und die DXR-CT das jeweilige Maximum bei 48- jährigen Männern aufweisen, während der DXR-MCI bereits früher ein Maximum aufweist und der metacarpale Außendurchmesser hingegen erst viel später die maximale Weite zeigt.

Tab. 13 Maximalwerte der DXR-Parameter (Männer, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 65)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
45	16	0,650 (0,059)	0,491 (0,039)	0,212 (0,025)	0,866 (0,085)
46	15	0,654 (0,078)	0,469 (0,061)	0,211 (0,030)	0,912 (0,068)
47	12	0,636 (0,058)	0,453 (0,088)	0,207 (0,028)	0,923 (0,095)
48	14	0,666 (0,079)	0,487 (0,062)	0,223 (0,035)	0,908 (0,072)
49	8	0,627 (0,059)	0,486 (0,060)	0,208 (0,026)	0,858 (0,060)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Bei den weiblichen Studienteilnehmern konnte ein sehr einheitliches Bild hinsichtlich des Erreichens der Maximalwerte eruiert werden: so liegt die Knochenspitzenmasse (DXR-BMD) der Frauen mit 0,626 g/cm² bei 33 Jahren (siehe Tab. 14). Desgleichen wird sowohl die maximale kortikale Dicke (DXR-CT), wie auch der maximale äußere kortikale Durchmesser (DXR-W) mit 33 Jahren erreicht. Der größte Metacarpal-Index (DXR-MCI) wird schließlich mit 34 Jahren erreicht (siehe Tab. 14).

Tab. 14 Maximalwerte der DXR-Parameter (Frauen, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 75)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
30	12	0,562 (0,068)	0,501 (0,060)	0,188 (0,027)	0,753 (0,087)
31	17	0,573 (0,066)	0,510 (0,066)	0,187 (0,030)	0,741 (0,083)
32	23	0,577 (0,061)	0,490 (0,039)	0,189 (0,020)	0,778 (0,074)
33	13	0,626 (0,062)	0,528 (0,066)	0,210 (0,030)	0,802 (0,041)
34	10	0,597 (0,068)	0,552 (0,086)	0,210 (0,032)	0,739 (0,048)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Zur Bestimmung, ab welchem Alter die Abnahme der DXR-BMD im Vergleich zur Spitzenknochenmasse signifikant ist, wurde geschlechtsspezifisch für jede Altersgruppe mittels des Mann-Whitney-U-Testes die entsprechende Signifikanz errechnet. Es stellt sich für das männliche Kollektiv heraus, dass - ausgehend von der Spitzenknochenmasse im Alter von 45-49 Jahren - im Alter von 55-59 Jahren der Abfall der DXR-BMD noch nicht signifikant ist ($p = 0,128$; siehe Tab. 15). Weiterhin weisen ebenso die Werte der DXR-CT ($p = 0,158$) und der DXR-W ($p = 0,114$) nicht-signifikante Unterschiede auf, während für den DXR-MCI bereits eine signifikante Abnahme des Wertes dokumentierbar ist (siehe Tab. 15).

Tab. 15 Altersabhängiger Vergleich der DXR-Parameter bezüglich eines signifikanten Unterschiedes zur Spitzenknochenmasse für Männer (Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen , n= 111)

	Altersgruppe 45-49 Jahre n = 65	Altersgruppe 55-59 Jahre n = 46	relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0,649	0.626	3.7 %	p = 0.128	p > 0.05
DXR-MCI	0.477	0,441	8.2 %	p = 0.006	p < 0.05
DXR-CT in cm	0.213	0.203	4.9 %	p = 0.158	p > 0.05
DXR-W in cm	0.895	0.922	2,9 %	p = 0.114	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Eine signifikante Abnahme der DXR-BMD liegt im männlichen Kollektiv in der Altersgruppe von 60-64 Jahren ($p = 0,038$) vor (siehe Tab. 16). Weiterhin bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Werten der 45-49-jährigen Männer und der Altersgruppe von 60-64 Jahren für den Metacarpal-Index ($p = 0,002$) und für die DXR-CT ($p = 0,005$, siehe Tab. 16). Für den Parameter DXR-W wurde das entsprechende Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erst in der Altersgruppe von 75-79 Jahren erreicht.

Tab. 16 Altersabhängiger Vergleich der DXR-Parameter bezüglich eines signifikanten Unterschiedes zur Spitzenknochenmasse für Männer (Hand- und Handgelenkröntgenaufnahmen , n= 88)

	Altersgruppe 45-49 Jahre n = 65	Altersgruppe 60-64 Jahre n = 23	relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0.649	0.615	5.5 %	p = 0.038	p < 0.05
DXR-MCI	0.477	0.430	10.9 %	p = 0.002	p < 0.05
DXR-CT in cm	0.213	0.192	10.9 %	p = 0.005	p < 0.05
DXR-W in cm	0.895	0.916	2.3 %	p = 0.339	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Zwischen den 30-34 -jährigen Frauen und der Altersgruppe der 45-49 Jährigen besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der DXR-BMD (p = 0,170), wohingegen alle anderen Parameter bereits einen signifikanten Unterschied aufweisen (DXR-MCI: p = 0,001; DXR-CT: p = 0,043; DXR-W: p = 0,008, siehe Tab. 17).

Tab. 17 Altersabhängiger Vergleich der DXR-Parameter bezüglich eines signifikanten Unterschiedes zur Spitzenknochenmasse für Frauen (Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen , n= 134)

	Altersgruppe 30 - 34 Jahre n = 75	Altersgruppe 45-49 Jahre n = 59	relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0.585	0.566	3.4 %	p = 0.170	p > 0.05
DXR-MCI	0.511	0.466	9.7 %	p = 0.000	p < 0.05
DXR-CT in cm	0.195	0.185	5.4 %	p = 0.043	p < 0.05
DXR-W in cm	0.764	0.792	3.5 %	P = 0.008	p < 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Wenn hingegen die Gruppe der 30-34 Jährigen mit denen der 50-54 -jährigen Frauen verglichen wird, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied der DXR-BMD mit einem p-Wert von p = 0,019 (siehe Tab. 18). Sowohl der DXR-MCI (p = 0,001) als auch die DXR-CT (p = 0,010) beider Altersgruppen unterscheiden sich ebenfalls signifikant (siehe Tab. 18).

Tab. 18 Altersabhängiger Vergleich der DXR-Parameter bezüglich eines signifikanten Unterschiedes zur Spitzenknochenmasse für Frauen (Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen , n= 132)

	Altersgruppe 30-34 Jahre n = 75	Altersgruppe 50-54 Jahre n = 57	relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0.585	0.552	6.0 %	p = 0.019	p < 0.05
DXR-MCI	0.511	0.465	9.9 %	p = 0.000	p < 0.05
DXR-CT in cm	0.195	0.181	7.7 %	p = 0.010	p < 0.05
DXR-W in cm	0.764	0.780	2.1 %	p = 0.250	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

4.3 Vergleich der Knochenmineraldichte, des Metacarpal-Index, der kortikalen Dicke und des metacarpalen Außendurchmessers in Abhängigkeit vom Alter

4.3.1 Altersbedingte Veränderungen der DXR-Parameter beim Mann

Für alle untersuchten DXR-Parameter der männlichen Studienteilnehmer (Knochenmineraldichte, Metacarpal-Index, kortikale Dicke und metacarpaler Außendurchmesser) zeigte sich der Kurvenverlauf im jungen Erwachsenenalter ähnlich (siehe Abb. 22). Für alle 4 Kurvenverläufe ist ein deutlicher Anstieg der Werte zwischen der Altersgruppe < 15 Jahre und der Altersgruppe > 15-20 Jahre (DXR-BMD von 0,460 g/cm² auf 0,596 g/cm²; DXR-MCI von 0,374 auf 0,459; DXR-CT von 0,144 cm auf 0,195 cm; DXR-W von 0,762 cm auf 0,849 cm) zu verzeichnen.

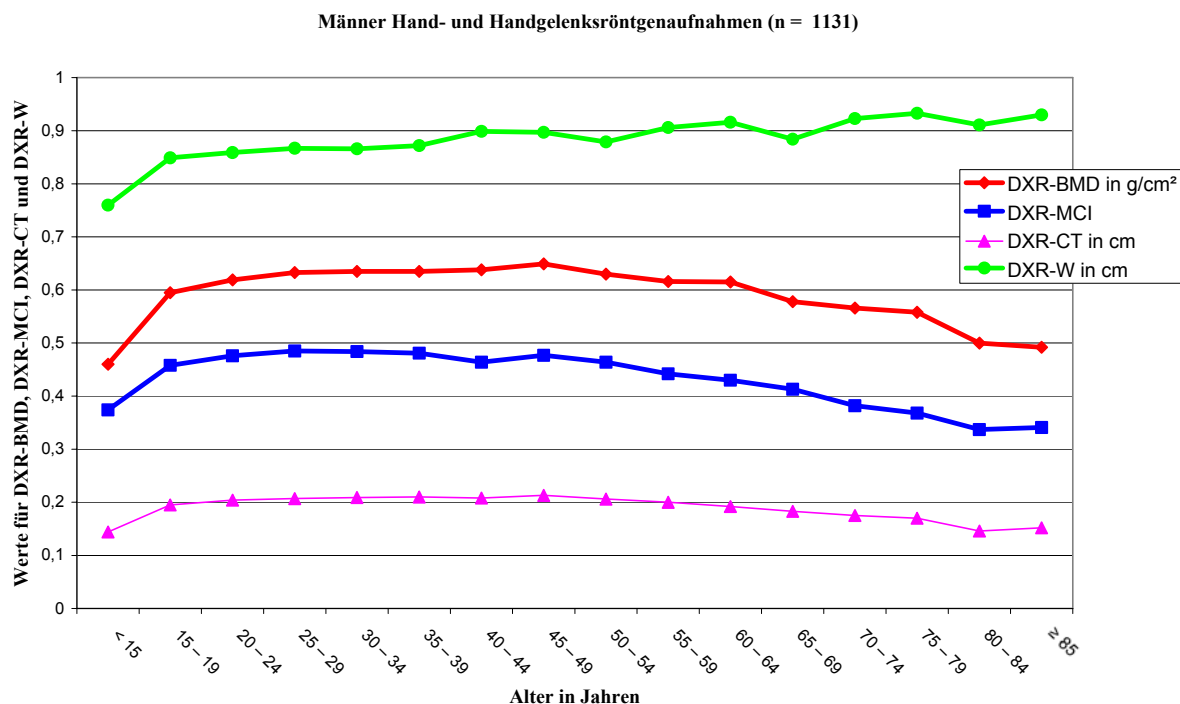


Abb. 22 Altersabhängige Veränderungen der DXR-Parameter (Männer, n = 1131)

Mit zunehmendem Alter ist bis zum 35. Lebensjahr bei allen Parametern keine oder lediglich eine geringe Wertzunahme zu ermitteln. Ab dem 35. Lebensjahr bis zum 45. Lebensjahr steigt die Kurve des metacarpalen Außendurchmessers (DXR-W) von 0,855 cm auf 0,901 cm an, während der Metacarpal-Index einen leichten Abfall von 0,481 auf 0,465 offenbart (siehe Abb. 22).

Die Werte der DXR-BMD und der DXR-CT bleiben mit 0,641 g/cm² bzw. 0,209 cm nahezu konstant. Im Zeitraum vom 45. Lebensjahr bis zum 65. Lebensjahr nehmen die Werte der DXR-BMD, nach dem Erreichen der Spitzenknochenmasse von $0,666 \pm 0,079$ g/cm² mit 48 Jahren (siehe Tab. 13), kontinuierlich auf 0,615 g/cm², die Werte des MCI auf 0,430 und die Werte der kortikalen Dicke auf 0,192 cm ab, wohingegen der metacarpale Außendurchmesser auf Werte von 0,916 cm ansteigt. Zwischen dem 65. Lebensjahr bis über das 85. Lebensjahr hinaus nimmt der DXR-MCI auf 0,335 und die kortikale Dicke auf 0,147 cm ab (siehe Abb. 22).

Die DXR-BMD hat in der Altersspanne vom 80.-84. Lebensjahr noch einmal einen erheblichen Abfall auf 0,501 g/cm² zu verzeichnen und hat mit 0,478 g/cm² bei den über 85 -jährigen Männern ihren niedrigsten Wert erreicht. Ausschließlich der metacarpale Außendurchmesser (DXR-W) hat vom 65. Lebensjahr bis über das 85. Lebensjahr hinaus einen erwarteten Zuwachs auf 0,924 cm zu verzeichnen, wobei das Maximum des DXR-W

bereits in der Altersgruppe zwischen dem 75. und dem 80. Lebensjahr mit 0,938 cm erreicht wird (siehe Abb. 22).

Der metacarpale Außendurchmesser vergrößert sich kontinuierlich von einem Minimum im Kindesalter (0,762 cm) zu einem Maximum im hohen Lebensalter (0,938 cm). Die kortikale Dicke beginnt mit einem Minimum im Kindesalter (0,144 cm), erreicht ihr Maximum im mittleren Erwachsenenalter (0,223 cm, siehe Tab. 13) und fällt anschließend wieder auf mit der Kindheit vergleichbare Ausgangswerte im Senium ab (0,147 cm, siehe Tab. 9 und Abb. 22). Die Entwicklung des DXR-MCI verläuft im Vergleich zur DXR-CT etwas wellenförmiger, wobei der Startpunkt der Erhebung im Kindesalter sehr niedrig ist (0,374), sich dann bis zum Alter von 45-50 Jahren steigert (0,491, siehe Tab. 13), um dann wiederum im Alter von mehr als 80 Jahren unter den Ausgangswert im Kindesalter zurückzufallen (0,335, siehe Tab. 9).

Der Verlauf der DXR-BMD beginnt im Kindesalter mit seinem Minimum (0,460 g/cm², siehe Tab. 9), steigt anschließend im jungen Erwachsenenalter stark an und verläuft in der Folge in einem moderaten Anstieg bis zu einem Maximum im Lebensalter von 48 Jahren (0,666 g/cm², siehe Tabelle 13). Jenseits der Peak-Bone-Mass sinkt die Kurve kontinuierlich bis ins hohe Lebensalter ab, ohne den Ausgangswert im Kindesalter zu unterschreiten (0,478 g/cm², siehe Tab. 9). Bemerkenswert ist die Tatsache, dass zwei akzentuierte Verminderungen der DXR-BMD existieren. Zum einen ist dies ein Abfall von 0,615 g/cm² auf 0,585 g/cm² in der Altersspanne des 60. bis 69. Lebensjahres (-5,1 %), zum anderen ist dies eine weitaus bezeichnendere Reduktion der DXR-BMD von 0,559 g/cm² auf 0,501 g/cm² (-11,6 %) zwischen dem 75. und 84. Lebensjahr (siehe Tab. 12).

4.3.2 Altersbedingte Veränderungen der DXR-Parameter bei der Frau

Hinsichtlich der weiblichen Studienteilnehmer sind ebenfalls ausgeprägte Anstiege aller vier DXR-Parameter in den Altersgruppen zwischen < 15 Jahre und 15-19 Jahren zu beobachten. Der größte Wertanstieg in diesem Altersbereich mit +20,45 % ist dabei für die DXR-BMD mit einer Veränderung von 0,450 g/cm² auf 0,542 g/cm² festzustellen (siehe Abb. 23 und Tab. 10).

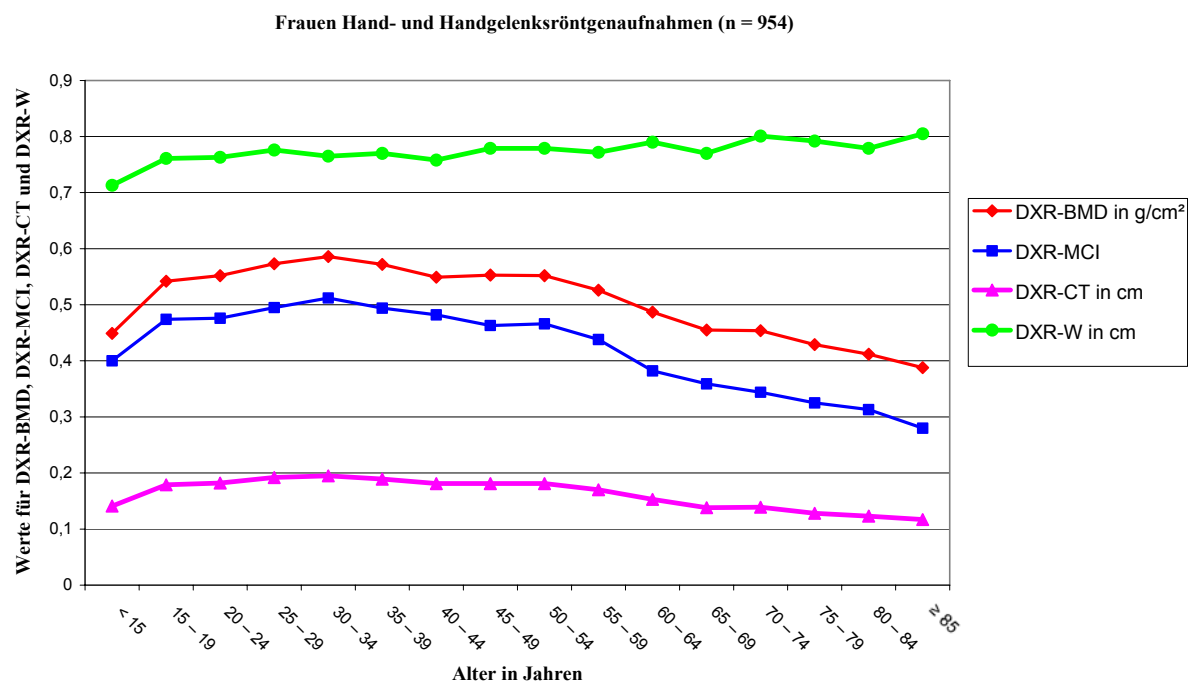


Abb. 23 Altersabhängige Veränderungen der DXR-Parameter (Frauen, n = 954)

Bei den Frauen steigt die DXR-BMD von $0,450 \text{ g/cm}^2$ auf eine Spitzenknochenmasse von $0,626 \text{ g/cm}^2$, die DXR-CT von $0,141 \text{ cm}$ auf $0,210 \text{ cm}$ und der metacarpale Außendurchmesser (DXR-W) von $0,714 \text{ cm}$ auf $0,802 \text{ cm}$ bis zur Altersgruppe der 33-jährigen Frauen kontinuierlich an (siehe Tab. 14 und Abb. 23). Der Metacarpal-Index (DXR-MCI) hat sein Maximum mit $0,552$ bei den 34-jährigen Frauen.

Der DXR-W hat einen kontinuierlichen Anstieg bis zur Altersgruppe der 70-74-Jährigen mit einem Wert von $0,807 \pm 0,080 \text{ cm}$ zu verzeichnen und weist jenseits des 75. Lebensjahres eine geringe Reduktion bis zu einem Wert von $0,803 \pm 0,042 \text{ cm}$ in der ältesten Altersgruppe der ≥ 85 -Jährigen auf (siehe Tab. 10 und Abb. 23).

Die kortikale Breite fällt, nachdem das Maximum mit 33 Jahren erreicht wurde, stetig ab. Der größte Abfall wird zwischen 55-59 Jahren und 60-64 Jahren von $0,170 \text{ cm}$ auf $0,152 \text{ cm}$ beobachtet. In der Altersgruppe von ≥ 85 Jahren weist die DXR-CT einen Wert von $0,116 \pm 0,029 \text{ cm}$ auf (siehe Abb. 23).

Die altersabhängigen Daten der DXR-BMD und des DXR-MCI zeigen vergleichbare Verläufe (siehe Abb. 23). In der Altersgruppe der 33-jährigen (DXR-BMD), beziehungsweise der 34-jährigen Studienteilnehmer (DXR-MCI) wird jeweils der Spitzenwert erreicht (siehe Tab. 14). Anschließend fallen beide Parameter bis zum 45. Lebensjahr auf Werte von $0,565 \text{ g/cm}^2$ (DXR-BMD) und auf $0,486$ (DXR-MCI) ab (siehe Tab. 11). Danach ist ein konstanter Verlauf bis zum 50. Lebensjahr dokumentierbar. Ab

diesem Zeitraum ist bis zum 70. Lebensjahr sowohl bei der DXR-BMD von 0,552 g/cm² auf 0,451 g/cm² als auch für den DXR-MCI von 0,465 auf 0,357 eine akzentuierte Reduktion der Werte zu verzeichnen (siehe Abb. 23).

Im Verlauf ist letztendlich eine Abnahme der DXR-BMD auf 0,385 g/cm² und des DXR-MCI auf 0,278 zu verzeichnen, wobei diese Werte die Daten aus der Kindheit deutlich unterschreiten (siehe Tab. 10 und Abb. 23).

4.3.3 Korrelationen der Kenngrößen der Digitalen Radiogrammetrie

Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass die weiblichen Studienteilnehmer, verglichen mit den Männern, eine deutlich geringere DXR-BMD (Durchschnitt -12,8%) aufweisen (siehe Tab. 19). Gleichsinnige geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen auch für den metacarpalen Außendurchmesser und für die kortikale Dicke in signifikantem Umfang ($p < 0.01$), während für den DXR-MCI mit einer relativen Differenz von 2,4 % ($p < 0.05$) ein weniger deutlicher Unterschied zwischen Mann und Frau nachweisbar ist.

Tab. 19 Vergleich der Durchschnittswerte für die Parameter der Digitalen Radiogrammetrie zwischen Männern und Frauen (n= 2085)

	Männer Mittelwert (SD) n = 1131	Frauen Mittelwert (SD) n = 954	Relative Differenz in %	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney-U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0.603 (0.091)	0.526 (0.087)	12.8 %	p < 0.01
DXR-MCI	0.456 (0.069)	0.445 (0.087)	2.4 %	p < 0.05
DXR-CT in cm	0.196 (0.035)	0.171 (0.035)	12.8 %	p < 0.01
DXR-W in cm	0.864 (0.097)	0.768 (0.083)	11.1 %	p < 0.01

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Zusammenfassend zeigen die DXR-Parameter eine deutliche Abhängigkeit vom Alter mit einer Spitzenknochenmasse im Alter von 33 Jahren (Frauen) und im Alter von 48 Jahren (Männer) mit einem Abfall bis zur Altersgruppe ≥ 85 Jahre. Hinsichtlich der DXR-W konnte eine kontinuierliche Zunahme zwischen der Altersgruppe < 15 Jahre und ≥ 85 Jahre objektiviert werden.

4.4 Geschlechtsspezifischer Vergleich innerhalb der Altersgruppen

Um einen eventuell vorliegenden signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen gleicher Altersgruppen herausfinden zu können, wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Testes für jeden DXR-Parameter eine mögliche Gleichheit oder eventuell existente Unterschiede errechnet (siehe Tab. 20).

Tab. 20 Vergleich der asymptotischen Signifikanz aller DXR- Parameter zwischen Männern und Frauen in den jeweiligen Altersgruppen (n = 2085)

Alter in Jahren	Anzahl männl. und weibl. Pat.	Asymptotische Signifikanz (2-seitig) für DXR-BMD	Asymptotische Signifikanz (2-seitig) für MCI	Asymptotische Signifikanz (2-seitig) für CT	Asymptotische Signifikanz (2-seitig) für W
< 15	189	p = 0,610	p = 0,010	p = 0,928	P = 0,000
15 – 19	306	p = 0,000	p = 0,052	p = 0,000	P = 0,000
20 – 24	310	p = 0,000	p = 0,865	p = 0,000	P = 0,000
25 – 29	203	p = 0,000	p = 0,283	p = 0,001	P = 0,000
30 – 34	168	P = 0,001	p = 0,004	p = 0,035	P = 0,000
35 – 39	176	p = 0,000	p = 0,289	p = 0,000	P = 0,000
40 – 44	131	p = 0,000	p = 0,022	p = 0,000	P = 0,000
45 – 49	124	p = 0,000	p = 0,347	p = 0,000	P = 0,000
50 – 54	107	p = 0,000	p = 0,965	p = 0,000	P = 0,000
55 – 59	87	p = 0,000	p = 0,980	p = 0,000	P = 0,000
60 – 64	60	p = 0,000	p = 0,001	p = 0,000	P = 0,000
65 – 69	66	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	P = 0,000
70 – 74	41	p = 0,000	p = 0,005	p = 0,000	P = 0,002
75 – 79	42	p = 0,000	p = 0,026	p = 0,000	P = 0,000
80 – 84	33	p = 0,004	p = 0,660	p = 0,028	P = 0,006
≥ 85	42	p = 0,001	p = 0,018	p = 0,001	P = 0,000
Total	2085	p = 0,000	p = 0,013	p = 0,000	P = 0,000

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Im Alter von < 15 Jahren liegt für den DXR-MCI beziehungsweise für den metacarpalen Außendurchmesser (DXR-W) mit 0,010 bzw. 0,001 ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen vor, während ein signifikanter Unterschied für die DXR-BMD mit einer

asymptotischen Signifikanz von 0,610 und für die kortikale Dicke mit 0,928 nicht feststellbar ist. In den Altersgruppen von 15-29 Jahren ist für die DXR-BMD, für den DXR-CT und für den DXR-W ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern jeweils eruierbar, während für den DXR-MCI mit p-Werten von 0,052, 0,865 und 0,283 kein signifikanter Unterschied abzuleiten ist. In der Altersgruppe der 30-34 Jährigen sowie auch bei den 40-44 jährigen Studienteilnehmern ist für alle DXR-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festzustellen. Anhand der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Testes finden sich desweiteren keine signifikanten Unterschiede des DXR-MCI zwischen Männern und Frauen in den Altersklassen von 35-39 Jahren als auch von 45-59 Jahren, während sich für die DXR-BMD, DXR-CT und DXR-W jeweils ein signifikanter Unterschied zeigt. Schließlich weisen die 60 bis ≥ 85 Jährigen für alle DXR-Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen auf; als Ausnahme fungiert in der Gruppe der 80-84 Jährigen der DXR-MCI (asymptotische Signifikanz von 0,660, siehe Tab. 20).

4.5 Jährlicher kortikaler Knochenmineraldichteverlust

Sowohl Männer als auch Frauen zeigen einen akzentuierten Anstieg der kortikalen Knochenmasse in der Altersgruppe von 15-19 Jahren (für die DXR-BMD: Männer: +29,6 % und Frauen: +20,4 %; siehe Tab. 21 und 22).

Tab. 21 Altersbezogene relative Veränderungen des DXR- BMD und des DXR-MCI (Männer, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 1131)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert (SD)	DXR-BMD Veränderung in Prozent	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-MCI Veränderung in Prozent
< 15	93	0,460 (0,072)		0,374 (0,053)	
15 – 19	200	0,596 (0,074)	+29.6	0,459 (0,056)	+22.7
20 – 24	183	0,619 (0,078)	+ 3.9	0,476 (0,054)	+ 3.7
25 – 29	121	0,625 (0,077)	+ 1.0	0,482 (0,064)	+ 1.3
30 – 34	93	0,625 (0,091)	0	0,481 (0,066)	- 0.2
35 – 39	104	0,634 (0,079)	+1.4	0,481 (0,056)	0
40 – 44	75	0,641 (0,069)	+ 1.1	0,465 (0,060)	- 3.4
45	16	0,650 (0,059)	+ 1.4	0,491 (0,039)	+ 5.6
46	15	0,654 (0,078)	+ 0.6	0,469 (0,061)	- 4.7
47	12	0,636 (0,058)	- 2.8	0,453 (0,088)	- 3.5
48	14	0,666 (0,079)	+ 4.7	0,487 (0,062)	+ 7.5
49	8	0,627 (0,059)	- 6.2	0,486 (0,060)	- 0.2
50 – 54	50	0,627 (0,080)	0	0,463 (0,054)	- 5.0
55 – 59	46	0,626 (0,079)	- 0.2	0,441 (0,061)	- 5.0
60 – 64	23	0,615 (0,053)	- 1.8	0,430 (0,058)	- 2.6
65 – 69	24	0,585 (0,076)	- 5.1	0,415 (0,060)	- 3.6
70 – 74	19	0,566 (0,079)	- 3.4	0,382 (0,056)	- 8.6
75 – 79	17	0,559 (0,084)	- 1.3	0,367 (0,057)	- 4.1
80 – 84	7	0,501 (0,040)	- 11.6	0,337 (0,063)	- 8.2
≥ 85	11	0,478 (0,089)	- 4.8	0,335 (0,070)	- 0.6
Total	1.131	0,603 (0,091)		0,456 (0,069)	

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index)

Tab. 22 Altersbezogene relative Veränderungen der DXR- BMD und des DXR-MCI (Frauen, Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 954)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert (SD)	DXR-BMD Veränderung in Prozent	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-MCI Veränderung in Prozent
< 15	96	0,450 (0,057)		0,399 (0,065)	
15 – 19	106	0,542 (0,066)	+ 20.4	0,473 (0,061)	+ 18.5
20 – 24	127	0,552 (0,064)	+ 1.8	0,477 (0,070)	+ 0.8
25 – 29	82	0,574 (0,069)	+ 4.0	0,496 (0,068)	+ 3.8
30	12	0,562 (0,068)	- 2.1	0,501 (0,060)	+ 1.0
31	17	0,573 (0,066)	+ 1.9	0,510 (0,066)	+ 1.8
32	23	0,577 (0,061)	+ 0.7	0,490 (0,039)	- 3.9
33	13	0,626 (0,062)	+ 8.5	0,528 (0,066)	+ 7.2
34	10	0,597 (0,068)	- 4.9	0,552 (0,086)	+ 4.5
35 – 39	72	0,573 (0,068)	- 4.2	0,494 (0,071)	- 11.7
40 – 44	56	0,565 (0,056)	- 1.4	0,486 (0,056)	- 1.6
45 – 49	59	0,566 (0,066)	+ 0.2	0,466 (0,060)	- 4.3
50 – 54	57	0,552 (0,081)	- 2.5	0,465 (0,058)	- 0.2
55 – 59	41	0,527 (0,070)	- 4.7	0,438 (0,057)	- 6.2
60 – 64	37	0,490 (0,073)	- 7.6	0,384 (0,052)	- 14.1
65 – 69	42	0,451 (0,061)	- 8.6	0,357 (0,046)	- 7.6
70 – 74	22	0,456 (0,069)	+ 1.1	0,343 (0,054)	- 4.1
75 – 79	25	0,429 (0,064)	- 6.3	0,325 (0,043)	- 5.5
80 – 84	26	0,415 (0,080)	- 3.4	0,317 (0,054)	- 2.5
≥ 85	31	0,385 (0,057)	- 7.8	0,278 (0,044)	- 14.0
Total	954	0,526 (0,087)		0,445 (0,087)	

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index)

Männer und Frauen zeigen anschließend einen kontinuierlichen Anstieg der DXR-BMD bis zum Erreichen der Peak Bone Mass (jährliche gemittelte Knochenzunahme ab dem Alter von 10 Jahren: Männer: + 1,18 % und Frauen: + 1,70 %; siehe Tab. 21 und 22).

Nach dem Durchlaufen der Peak Bone Mass (Männer: 0,666 g/cm²; Frauen: 0,626 g/cm²) besteht ein kontinuierlicher Abfall der DXR-BMD (jährlicher gemittelter Knochenverlust bis zum Alter von 85 Jahren: Männer: 1,06 % und Frauen: 1,20 %); eine bedeutende kortikale Demineralisation ist im Altersintervall von 60 bis 69 Jahren mit einem jährlichen Knochenverlust von 1,72 % bei postmenopausalen Frauen objektivierbar. Bei Männern finden sich zwei späte Höhepunkte der Demineralisation in der Altersgruppe vom 65.-69. Lebensjahr (-5,1 %) und zwischen dem 80. und 84. Lebensjahr (-11,6 %). Vergleichbare Resultate sind ebenso für den Metacarpal-Index nachweisbar.

4.6 Einfluss der Anfertigungsweise der Röntgenbilder auf die Knochenmineraldichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie

Die erhobenen DXR-Parameter für die männlichen und weiblichen Studienteilnehmer sollen differenziert nach Handröntgenaufnahmen und Handgelenksröntgenaufnahmen in den Tabellen 23-26 dargestellt werden, um einen möglichen Einfluss der Anfertigungsweise der Röntgenbilder auf die Funktionsweise der DXR aufzuzeigen. Im Rahmen der Konturidentifikation der Messbereiche (i.e. Metacarpalia) ist eine Beeinflussung der DXR-Analyse durchaus denkbar.

Tab. 23 Mittelwerte und Standardabweichungen der DXR-Parameter für die jeweiligen Altersgruppen (Männer, Handröntgenaufnahmen, n= 855)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
< 15	71	0,449 (0,070)	0,373 (0,057)	0,141 (0,030)	0,748 (0,080)
15 – 19	163	0,594 (0,075)	0,462 (0,055)	0,195 (0,028)	0,842 (0,094)
20 – 24	133	0,611 (0,084)	0,476 (0,053)	0,201 (0,031)	0,848 (0,096)
25 – 29	92	0,620 (0,081)	0,486 (0,066)	0,205 (0,031)	0,853 (0,100)
30 – 34	72	0,620 (0,097)	0,481 (0,070)	0,203 (0,038)	0,847 (0,102)
35 – 39	81	0,632 (0,081)	0,486 (0,055)	0,210 (0,031)	0,865 (0,099)
40 – 44	56	0,634 (0,071)	0,463 (0,059)	0,206 (0,038)	0,893 (0,082)
45 – 49	49	0,647 (0,072)	0,476 (0,061)	0,211 (0,030)	0,893 (0,089)
50 – 54	39	0,622 (0,076)	0,464 (0,051)	0,203 (0,026)	0,866 (0,084)
55 – 59	27	0,618 (0,084)	0,449 (0,063)	0,203 (0,031)	0,904 (0,095)
60 – 64	17	0,619 (0,047)	0,444 (0,047)	0,193 (0,019)	0,896 (0,061)
65 – 69	17	0,578 (0,083)	0,425 (0,061)	0,184 (0,032)	0,867 (0,082)
70 – 74	11	0,572 (0,090)	0,391 (0,058)	0,178 (0,030)	0,914 (0,124)
75 – 79	15	0,558 (0,090)	0,372 (0,058)	0,170 (0,031)	0,925 (0,104)
80 – 84	5	0,506 (0,047)	0,361 (0,059)	0,147 (0,029)	0,867 (0,082)
≥ 85	7	0,472 (0,104)	0,348 (0,078)	0,149 (0,025)	0,919 (0,051)
Total	855	0,599 (0,094)	0,459 (0,068)	0,195 (0,036)	0,853 (0,100)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Tab. 24 Mittelwerte und Standardabweichungen der DXR-Parameter für die jeweiligen Altersgruppen (Frauen, Handröntgenaufnahmen, n= 651)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
< 15	65	0,450 (0,059)	0,416 (0,063)	0,142 (0,022)	0,691 (0,075)
15 – 19	72	0,535 (0,068)	0,473 (0,059)	0,177 (0,025)	0,755 (0,079)
20 – 24	85	0,547 (0,068)	0,481 (0,074)	0,180 (0,028)	0,748 (0,071)
25 – 29	55	0,566 (0,074)	0,487 (0,068)	0,189 (0,030)	0,774 (0,088)
30 – 34	53	0,578 (0,071)	0,504 (0,060)	0,189 (0,028)	0,757 (0,081)
35 – 39	47	0,562 (0,073)	0,500 (0,075)	0,186 (0,030)	0,748 (0,075)
40 – 44	41	0,560 (0,058)	0,491 (0,049)	0,185 (0,025)	0,759 (0,072)
45 – 49	40	0,560 (0,075)	0,470 (0,063)	0,184 (0,029)	0,778 (0,094)
50 – 54	44	0,551 (0,078)	0,469 (0,053)	0,181 (0,029)	0,771 (0,095)
55 – 59	27	0,514 (0,077)	0,426 (0,063)	0,166 (0,027)	0,778 (0,094)
60 – 64	27	0,494 (0,080)	0,388 (0,054)	0,153 (0,028)	0,782 (0,101)
65 – 69	29	0,440 (0,065)	0,357 (0,048)	0,133 (0,021)	0,766 (0,117)
70 – 74	12	0,440 (0,055)	0,349 (0,034)	0,134 (0,018)	0,770 (0,089)
75 – 79	14	0,427 (0,070)	0,331 (0,037)	0,128 (0,022)	0,777 (0,119)
80 – 84	19	0,408 (0,074)	0,315 (0,048)	0,121 (0,026)	0,760 (0,102)
≥ 85	21	0,373 (0,054)	0,274 (0,046)	0,115 (0,033)	0,786 (0,105)
Total	651	0,521 (0,089)	0,448 (0,085)	0,169 (0,035)	0,756 (0,089)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Tab. 25 Mittelwerte und Standardabweichungen der DXR-Parameter für die jeweiligen Altersgruppen (Männer, Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 276)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
< 15	22	0,497 (0,066)	0,379 (0,038)	0,154 (0,023)	0,808 (0,075)
15 – 19	37	0,601 (0,067)	0,443 (0,060)	0,195 (0,025)	0,883 (0,066)
20 – 24	50	0,639 (0,058)	0,475 (0,059)	0,210 (0,025)	0,887 (0,066)
25 – 29	29	0,643 (0,060)	0,472 (0,058)	0,209 (0,025)	0,893 (0,093)
30 – 34	21	0,643 (0,060)	0,481 (0,052)	0,212 (0,025)	0,883 (0,070)
35 – 39	23	0,643 (0,071)	0,466 (0,057)	0,208 (0,028)	0,891 (0,092)
40 – 44	19	0,662 (0,057)	0,471 (0,063)	0,217 (0,026)	0,925 (0,060)
45 – 49	16	0,655 (0,049)	0,481 (0,070)	0,217 (0,025)	0,903 (0,040)
50 – 54	11	0,644 (0,096)	0,459 (0,067)	0,210 (0,039)	0,909 (0,060)
55 – 59	19	0,637 (0,072)	0,431 (0,057)	0,204 (0,029)	0,946 (0,061)
60 – 64	6	0,605 (0,073)	0,390 (0,072)	0,189 (0,030)	0,973 (0,052)
65 – 69	7	0,603 (0,060)	0,389 (0,052)	0,188 (0,023)	0,955 (0,054)
70 – 74	8	0,558 (0,067)	0,369 (0,055)	0,171 (0,024)	0,935 (0,080)
75 – 79	2	0,567 (0,007)	0,330 (0,042)	0,170 (0,006)	1,040 (0,094)
80 – 84	2	0,487 (0,014)	0,278 (0,006)	0,142 (0,004)	1,023 (0,046)
≥ 85	4	0,490 (0,069)	0,312 (0,056)	0,145 (0,025)	0,932 (0,053)
Total	276	0,618 (0,078)	0,447 (0,070)	0,200 (0,032)	0,897 (0,079)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Tab. 26 Mittelwerte und Standardabweichungen der DXR-Parameter für die jeweiligen Altersgruppen (Frauen, Handgelenksröntgenaufnahmen, n= 303)

Alter in Jahren	Anzahl	DXR-BMD in g/cm² Mittelwert (SD)	DXR-MCI Mittelwert (SD)	DXR-CT in cm Mittelwert (SD)	DXR-W in cm Mittelwert (SD)
< 15	31	0,450 (0,053)	0,363 (0,054)	0,138 (0,020)	0,760 (0,054)
15 – 19	34	0,557 (0,060)	0,472 (0,065)	0,183 (0,026)	0,777 (0,055)
20 – 24	42	0,562 (0,055)	0,468 (0,064)	0,183 (0,025)	0,789 (0,062)
25 – 29	27	0,589 (0,056)	0,515 (0,066)	0,200 (0,025)	0,781 (0,046)
30 – 34	22	0,601 (0,051)	0,527 (0,068)	0,208 (0,024)	0,782 (0,046)
35 – 39	25	0,595 (0,052)	0,485 (0,061)	0,196 (0,023)	0,814 (0,061)
40 – 44	15	0,581 (0,051)	0,471 (0,071)	0,190 (0,024)	0,820 (0,076)
45 – 49	19	0,578 (0,043)	0,458 (0,053)	0,188 (0,019)	0,821 (0,044)
50 – 54	13	0,554 (0,095)	0,453 (0,073)	0,183 (0,037)	0,810 (0,103)
55 – 59	14	0,552 (0,046)	0,463 (0,032)	0,177 (0,017)	0,765 (0,044)
60 – 64	10	0,479 (0,055)	0,371 (0,046)	0,147 (0,019)	0,798 (0,086)
65 – 69	13	0,475 (0,045)	0,359 (0,041)	0,152 (0,026)	0,796 (0,043)
70 – 74	10	0,475 (0,082)	0,336 (0,072)	0,145 (0,033)	0,852 (0,031)
75 – 79	11	0,431 (0,059)	0,317 (0,051)	0,129 (0,021)	0,812 (0,065)
80 – 84	7	0,431 (0,099)	0,321 (0,073)	0,130 (0,036)	0,804 (0,074)
≥ 85	10	0,410 (0,056)	0,287 (0,041)	0,174 (0,035)	0,794 (0,062)
Total	303	0,537 (0,082)	0,439 (0,090)	0,174 (0,035)	0,794 (0,062)

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Bezogen auf die DXR-BMD differenziert nach Röntgenaufnahmen des Handgelenkes und der Hände besteht sowohl für Männer als auch für Frauen und für das gesamte Studienkollektiv kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anfertigungsweise der Röntgenbilder der Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen (siehe Tab. 27 und 28).

Tab. 27 Vergleich der Mittelwerte für die DXR-Parameter zwischen Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen bei Frauen (n= 954)

	Handröntgen- aufnahme Mittelwert (SD) n = 651	Handgelenks- röntgen- aufnahme Mittelwert (SD) n = 303	Relative Differenz in %	Signifikanz der Gleichheit (T-Test)	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0.521 (0.089)	0.537 (0.082)	3.1 %	p < 0.01	p > 0.05
DXR-MCI	0.448 (0.085)	0.439 (0.090)	2.0 %	p < 0.01	p > 0.05
DXR-CT in cm	0.169 (0.035)	0.174 (0.035)	3.0 %	p < 0.01	p > 0.05
DXR-W in cm	0.756 (0.089)	0.794 (0.062)	5.0 %	p < 0.01	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Tab. 28 Vergleich der Mittelwerte für die DXR-Parameter zwischen Hand- und Handgelenksröntgenaufnahmen bei Männern (n= 1131)

	Handröntgen- aufnahme Mittelwert (SD) n = 855	Handgelenks- röntgen- aufnahme Mittelwert (SD) n = 276	Relative Differenz in %	Signifikanz der Gleichheit (T-Test)	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Withney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0.599 (0.094)	0.618 (0.078)	3.2 %	p < 0.01	p > 0.05
DXR-MCI	0.459 (0.068)	0.447 (0.070)	2.7 %	p < 0.01	p > 0.05
DXR-CT in cm	0.195 (0.036)	0.200 (0.032)	2.5 %	p < 0.01	p > 0.05
DXR-W in cm	0.853 (0.100)	0.897 (0.079)	5.3 %	p < 0.01	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Desweiteren kann hinsichtlich des DXR-MCI, der kortikalen Dicke und des metacarpalen Außendurchmessers kein signifikanter Unterschied sowohl im Gesamtkollektiv, als auch getrennt für Männer und Frauen dokumentiert werden.

4.7 Einfluss der Händigkeit auf die Knochenmineraldichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie

Aufgrund relevanter primärer Studienergebnisse (siehe Kapitel 5.2) wurde in dieser Arbeit der Einfluss der Händigkeit (dominant/nicht-dominant) auf die DXR-Messung bestimmt. Hierzu besteht eine kontroverse Diskussion. Toledo VAM et al. (2005) stellten in einer Studie, welche nebenbei auch den Einfluss der Händigkeit überprüfte, anhand von 97 Frauen fest, dass der Knochenmineraldichtewert bei den rechten Metacarpalia (dominant) im Vergleich zum linken BMD-Wert signifikant höher war (DXR-BMD in g/cm² rechts: 0,533; links: 0,520, p < 0.001). Hinsichtlich des Metacarpal-Index konnte kein signifikanter Unterschied verifiziert werden.

Die Festlegung der Dominanz bzw. der Händigkeit basiert auf Erfahrungen von verschiedenen Studien, angefangen mit Coren S et al. (1977), demzufolge nahezu 93% der Bevölkerung

Rechtshänder sind, über Cavill S und Bryden P (2003), die eine Rechtshändigkeit von 90 % angaben, bis hin zu Lansky LM et al. (1988), welche publizierten, dass lediglich 2-3 % der Bevölkerung echte Linkshänder sind.

In dieser Arbeit wurde anhand eines Teilkollektivs von 8 Frauen und 13 Männern, bei denen am selben Tag sowohl die rechte als auch die linke Hand zum Frakturausschluss geröntgt wurde, der Einfluss der Händigkeit dokumentiert. Es wurden mittels des Wilcoxon Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Daten der rechten und linken Hand sowohl für die DXR-BMD ($p > 0.05$) als auch für den DXR-MCI ($p > 0.05$) verifiziert (siehe Tab. 29 und Scatterblott Abb. 24 und 25).

Tab. 29 Vergleich der Mittelwerte der rechten und linken Hand für DXR-BMD und DXR-MCI mit Angabe der Signifikanz

	rechte Hand Mittelwert (SD) n = 21	linke Hand Mittelwert (SD) n = 21	Relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Wilcoxon Test)
DXR-BMD in g/cm²	0,595 (0,098)	0,595 (0,104)	0,00 %	p = 0,211	p > 0.05
DXR-MCI	0,480 (0,075)	0,484 (0,080)	0,83 %	p = 0,316	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, jeweils gemessen mittels Digitaler Radiogrammetrie)

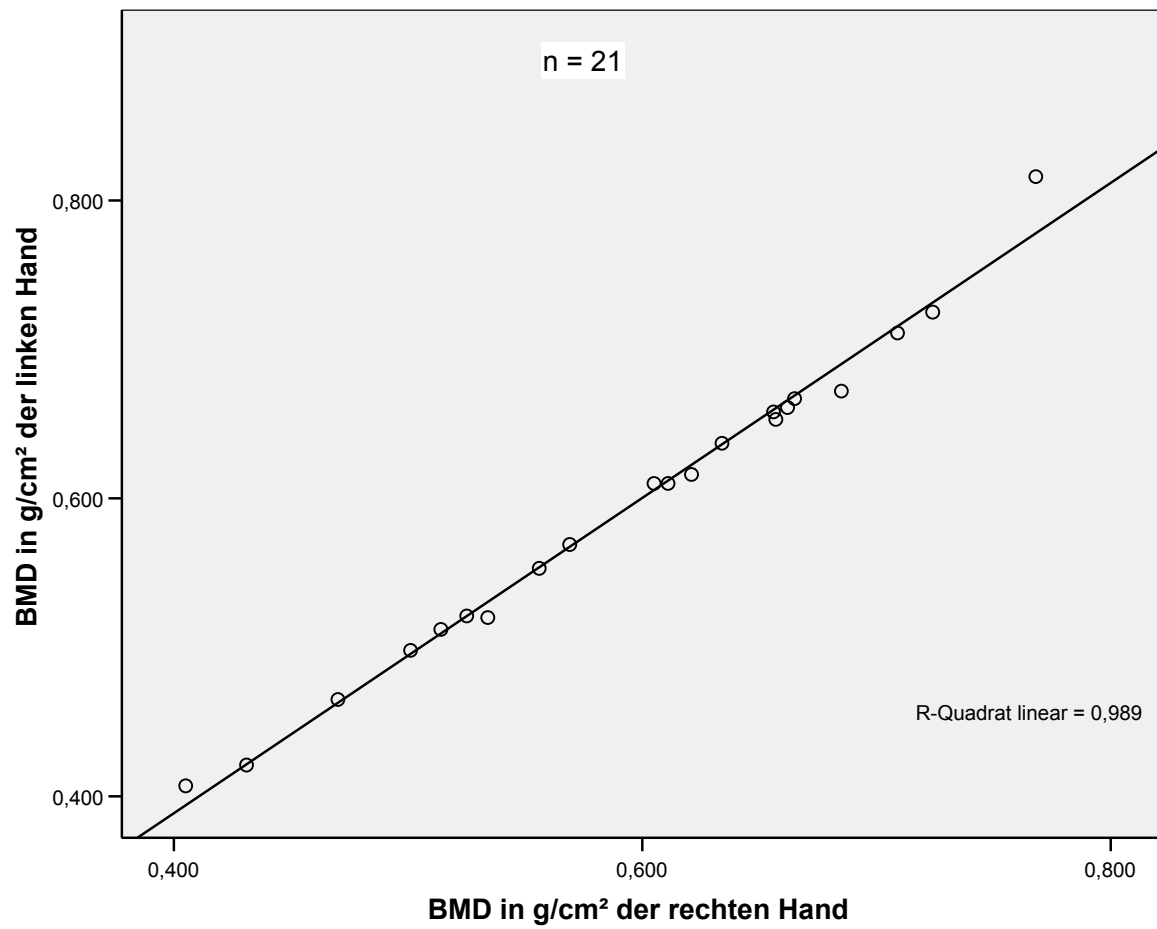


Abb. 24 Korrelation der Knochenmineraldichte (DXR-BMD) zwischen linker und rechter Hand (n=21)

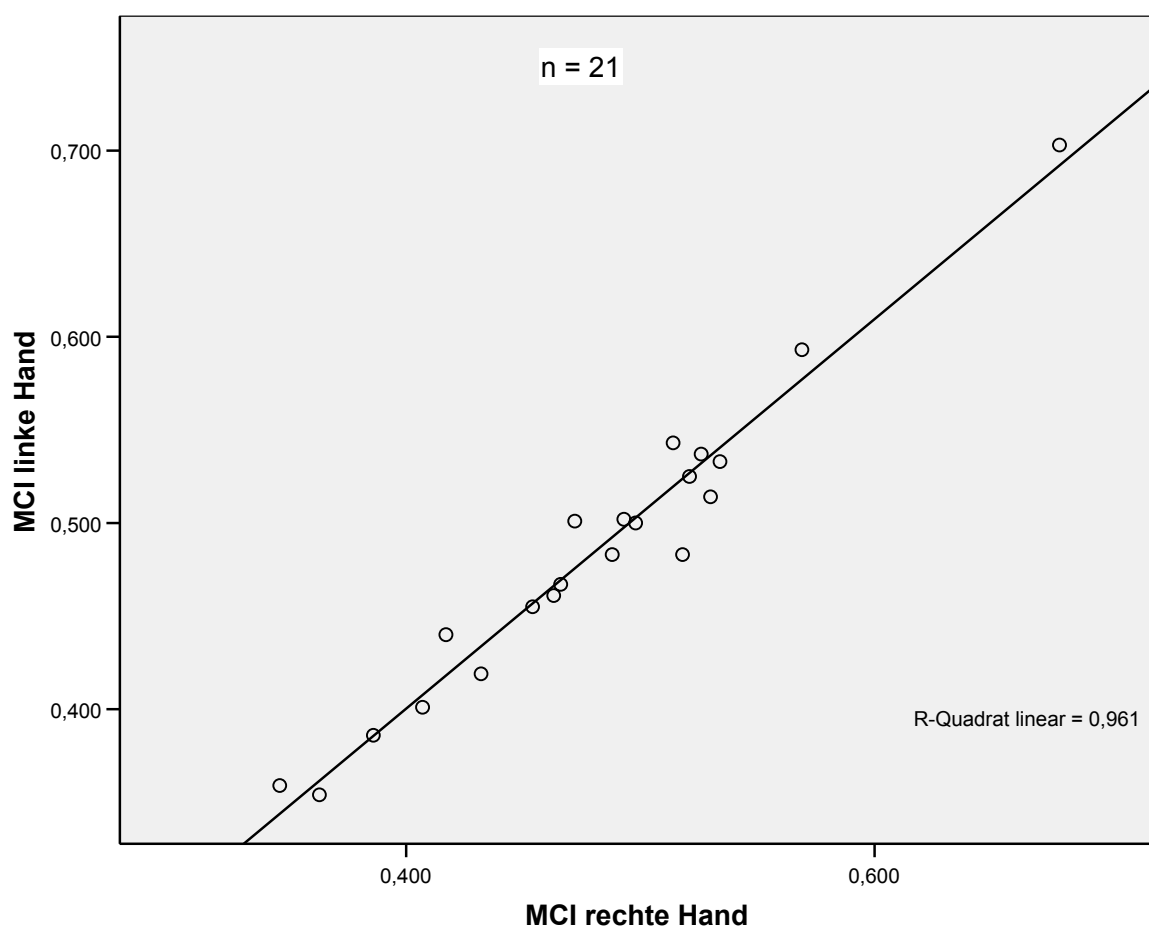


Abb. 25 Korrelation des Metacarpal-Index (DXR-MCI) zwischen linker und rechter Hand (n=21)

Wegen der geringen Anzahl an Studienteilnehmern kann für dieses kleine Kollektiv kein Testverfahren zuverlässig genutzt und keine repräsentative Aussage getroffen werden. Die Erhebung eines Mittelwertes ist aufgrund der niedrigen Fallzahl ebenfalls aus statistischer Sicht in der Aussagekraft limitiert. Um die Resultate von Toledo VAM et al. (2005) dennoch mit unseren Daten zuverlässig vergleichen zu können, wurde das Studienkollektiv - bestehend aus 1506 Handröntgenaufnahmen – zusätzlich dem Mann-Witney-U-Test und einem Mittelwert-Vergleich unterzogen. Anhand des Studienkollektives zeigte sich, dass keine signifikante Differenz ($p > 0.05$) der DXR-BMD, des DXR-MCI, sowie der kortikalen Dicke und des metacarpalen Außendurchmessers im Bezug auf die Händigkeit feststellbar war (siehe Tab. 30 und 31), außer für den metacarpalen Außendurchmesser der Handröntgenaufnahmen bei Männern.

Tab. 30 Vergleich aller DXR-Parameter bezogen auf die Händigkeit bei Männern mittels des Mann-Whitney-U-Tests (n= 855)

	rechte Hand Mittelwert (SD)	linke Hand Mittelwert (SD)	Relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Whitney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0,607	0,595	2,02 %	p = 0,071	p > 0.05
DXR-MCI	0,459	0,460	0,22 %	p = 0,626	p > 0.05
DXR-CT in cm	0,198	0,194	2,06 %	p = 0,165	p > 0.05
DXR-W in cm	0,865	0,845	2,37 %	p = 0,002	p < 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

Tab. 31 Vergleich aller DXR-Parameter bezogen auf die Händigkeit bei Frauen mittels des Mann-Whitney-U-Tests (n= 651)

	rechte Hand Mittelwert (SD)	linke Hand Mittelwert (SD)	Relative Differenz in %	exakte Signifikanz	Signifikanz der Ungleichheit (Mann-Whitney- U-Test)
DXR-BMD in g/cm²	0,524	0,512	2,34 %	P = 0,114	p > 0.05
DXR-MCI	0,451	0,446	1,12 %	P = 0,593	p > 0.05
DXR-CT in cm	0,170	0,167	1,80 %	P = 0,372	p > 0.05
DXR-W in cm	0,758	0,748	1,34 %	P = 0,122	p > 0.05

(DXR-BMD = Knochenmineraldichte, DXR-MCI = Metacarpal-Index, DXR-CT = kortikale Dicke, DXR-W = äußerer metacarpaler Durchmesser)

4.8 Überblick der Ergebnisse basierend auf der primären Zielstellung

Nachfolgend konnte die in Kapitel 2.6 genannten Fragestellungen durch folgende Resultate beantwortet werden.

1. Die eigenen Studienergebnisse zeigen, dass es einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied der DXR-Parameter mit höheren Werten für Männer im Vergleich zu Frauen in allen Altersgruppen gibt.
2. Hinsichtlich der altersabhängigen Veränderungen weisen beide Geschlechter eine akzentuierte Zunahme der Knochenmineraldichte während des 15. bis 19. Lebensjahres auf. Danach ist ein kontinuierlicher Anstieg der DXR-BMD bis zur Peak Bone Mass (pro Jahr 0,44% für Männer und 0,52% für Frauen) zu verifizieren. Frauen erreichen möglicherweise wegen des früheren Pubertätbeginns die Peak Bone Mass im jüngeren Lebensalter.
3. Peak Bone Mass im Alter von 48 Jahren für Männer: DXR-BMD: 0,666 g/cm²; DXR-MCI: 0,487.
4. Peak Bone Mass im Alter von 33 Jahren für Frauen: DXR-BMD: 0,626 g/cm²; DXR-MCI: 0,528.
5. Insgesamt besteht ein jährlicher kortikaler Knochenmasseverlust nach Durchlaufen der Peak Bone Mass von 1,06% bei Männern und 1,20% für Frauen. Dieser Rückgang an kortikaler Knochenmasse ist bei Frauen akzentuiert und zeigt seinen gravierensten Verlust zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr. Bei Männern kann eine betonte Abnahme der DXR-BMD in den Altersbereichen 65 bis 69 und 80 bis 84 Jahren dokumentiert werden.
6. Es kann durch die eigenen Studienergebnisse gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den geschlechtsspezifischen Normalwerten von mittels DXR analysierten Handaufnahmen und alternativ ausgewerteten Handgelenksaufnahmen existiert.
7. Anhand des Studienkollektivs kann objektiviert werden, dass keine signifikante Differenz hinsichtlich aller DXR-Parameter (außer bei dem metacarpalen Außendurchmesser des Mannes) im Bezug auf die Händigkeit feststellbar ist.

5. Diskussion

5.1 Einfluss der Messparameter auf die Ergebnisse der Digitalen Radiogrammetrie

Die führende Intention dieser Promotionsarbeit ist es, normative kaukasische Referenzdaten für die Digitale Radiogrammetrie bei Männern und Frauen zu etablieren. Aktuelle Referenzdaten für die Digitale Radiogrammetrie liegen bereits für ein nordamerikanisches (Black DM et al. 2001), für ein afro-amerikanisches (Shepherd JA 2005), für ein skandinavisches (Cummings S et al. 2000), für ein kaukasisches (Toledo VAM et al. 2000, Wüster C et al. 2000), für ein spanisches (Maffei L et al. 2000), für zwei asiatische (Jiang Y et al. 2000, Yang SO et al. 2001) und für ein indisches (Pande KC et al. 2001) Kollektiv vor. Im Gegensatz zu dieser Studie sind die meisten der publizierten Referenzdaten nur für Frauen verfügbar (Black DM et al. 2001, Shepherd JA et al. 2005, Toledo VAM et al. 2005). Seitdem epidemiologische Daten zeigten, dass die Osteoporose bei Männern bereits halb so oft vorkommt, wie die Osteoporose bei Frauen, und dass sich bei Männern bevorzugt eine sekundäre Osteopenie manifestiert, ist das Bewusstsein für diese Erkrankung auch im Hinblick auf die männliche Bevölkerung gestiegen (Pietschmann P und Kerschman-Schindl K 2004). Daher sind männliche Referenzwerte unverzichtbar notwendig, um eine zuverlässige Identifizierung der Osteoporose bei Männern zu gewährleisten und die DXR klinisch erfolgreich zu etablieren. Diese Arbeit schließt nicht nur die Lücke hinsichtlich normativer kaukasischer Daten für deutsche Männer und Frauen, sondern stellt auch Referenzdaten für die aktuelle Softwareversion des Pronosco X-posure Systems™ (Version 2.0) zur Verfügung. Die neue Softwareversion der DXR weist eine optimierte Reproduzierbarkeit auf und berücksichtigt nicht mehr den distalen Radius bzw. die distale Ulna zusätzlich zu den drei mittleren Metacarpalia als Messlokalisationen. Aus diesem Grunde ist ein Großteil der publizierten Referenzwerte (Wüster C 2000, Cummings S 2000, Black DM 2001), welche auf der Softwareversion 1.0 der DXR basieren, nur noch limitiert im klinischen Umfeld nutzbar.

Im Rahmen dieser Promotion wurde der Einfluss von verschiedenen Röntgenbildanfertigungsarten (Röntgenbild der Hand versus Röntgenbild des Handgelenkes) auf die DXR-Messung verifiziert. Es kann nur die Evaluierung zuverlässiger Referenzdaten gelingen, wenn auch jede theoretisch mögliche Einflussnahme auf die entsprechende Methode umfassend überprüft und möglichst negiert wird.

Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Anfertigungsarten, welche in der gleichen anterior-posterioren Projektion unter standardisierten technischen

Bedingungen durchgeführt wurden. Folglich ist es nicht zwingend erforderlich, nur eine Anfertigungsweise eines Röntgenbildes in der klinischen Routine zu bevorzugen, aber es ist dringend zu empfehlen, konstante technische Bedingungen einzuhalten, um eine bestmögliche Präzision der DXR-Messung zu ermöglichen.

Wie schon Malich A et al. (2004) publizierten, gibt es einige wenige technische Kenngrößen bei der Röntgenbildakquisition, die auf die DXR-Parameter einen signifikanten Einfluss ausüben. Hierzu zählt vor allem die Röhrenspannung, welche mit einem Präzisionsfehler von bis zu 2,59 % einen deutlichen Effekt auf die Reproduzierbarkeit der DXR-BMD bewirkt. Durch eine umfassende Studie von Böttcher J et al. (2005c) konnten die initialen Ergebnisse von Malich A et al. (2004) bestätigt werden; zudem wurden in dieser Arbeit Korrekturwerte für die Röhrenspannung angegeben, mit deren Hilfe – angefangen pro KV-Stufe (± 1 KV) ab einer KV von 42 - die auf unterschiedlichen KV-Werten basierenden DXR-Daten berichtigt werden können (für die DXR-BMD: +0,11 %/ 1 KV für digitale Bildausdrucke von Philips und -0,92 % / 1 KV für digitale Bildausdrucke von Siemens). In der vorliegenden Studie wurde Bezug nehmend zur Veröffentlichung von Dietze R und Köcher E (1982), welche die optimale Röhrenspannung mit einem Wert von 42 KV angaben, das Level der Röhrenspannung auf 42 KV festgelegt. Eine Knochendichtemessung war bei einer Röhrenspannung von 49-52 KV für die DXR nicht möglich, da das Computerprogramm die Knochenstrukturen (Metacarpalia) nicht ausreichend erkannte und den Auswertevorgang zur Vermeidung von Messfehlern selbstständig abbrach. Hingegen zeigt die DXR-Methode eine hohe Stabilität der Messergebnisse gegenüber den technischen Parametern Film-Fokus-Abstand (FFD), Stromstärkezeitprodukt (mAs) und Filmkonfiguration (konventionelle Technik; Böttcher J et al. 2005c, Ward KA et al. 2003).

Als weitere bedeutsame Einflussgröße auf die DXR-Daten fungierte die variable Verwendung von digitalen Röntgenanlagen (Böttcher J et al. 2005c). Beide signifikanten Einflussfaktoren, die variable Röhrenspannung und die Verwendung differenter Röntgensysteme, wurden in dieser Arbeit konstant gehalten, um ein hohes Maß an Zuverlässigkeit für die Referenzdaten zu gewährleisten.

5.2 Einfluss der Händigkeit auf die Knochenmineraldichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie

Calbet JAL et al. (1997) zeigten anhand von neun männlichen professionellen Tennisspielern und 17 nichttrainierten Kontrollpersonen, dass sich die Knochenmineraldichtewerte (gemessen mittels der DXA am distalen Radius) der professionellen Tennisspieler von den Kontrollpersonen signifikant unterschieden. Die dominante Hand der Tennisspieler, als

Schlaghand beim Tennis genutzt, zeigte erhöhte Knochenmineraldichtewerte im Vergleich zur nicht-dominanten Hand mit einer relativen Differenz von + 6,46 %. Kemmler W et al. (2006) verglichen in einer weiteren Studie von 20 professionellen Langstreckenläufern (21,1 km < 1:15 h) die Knochenmineraldichte (gemessen mittels DXA) mit den BMD-Werten von 11 Kontrollpersonen. Die DXA-BMD des distalen Radius wies einen um 3,54 % höheren Wert bei den Sportlern auf (Langstreckenläufer: $0,878 \pm 0,064 \text{ g/cm}^2$, Kontrollpersonen: $0,848 \pm 0,049 \text{ g/cm}^2$). Bei den BMD-Werten des proximalen Humerus konnte ein Unterschied in der Knochenmineraldichte von +13,4 % zugunsten der Athleten errechnet werden (Langstreckenläufer: $1,473 \pm 0,131 \text{ g/cm}^2$, Kontrollgruppe: $1,299 \pm 0,103 \text{ g/cm}^2$). Korrespondierend zu den Studien von Kemmler W et al. (2006) und Calbet JAL et al. (1997) beschrieben Siris ES et al. (2001) in einer Studie an postmenopausalen Amerikanerinnen eine geringere Prävalenz der Osteoporose bei sportlicher Aktivität (Odds ratio = 0.86).

Nagata M et al. (2002) konnten in einer Studie mit 480 Frauen in einer Altersspanne von 42 bis 88 Jahren ebenfalls eine höhere Knochenmineraldichte bei den physisch aktiven Menschen nachweisen, wobei die Ausübung spezieller Trainingsmethoden eine Rolle spielte. Nagata M et al. (2002) teilten das Gesamtkollektiv in eine Gruppe mit und ohne sportliche Aktivität ein. Desweiteren unterschieden sich die sportlich aktiven Frauen mit Sportarten von hoher (Tennis, Tischtennis, Golf, Volleyball) und geringer (Aerobic, Gymnastik oder Joggen) Beteiligung der oberen Extremität. Die BMD-Werte der Frauen waren zu Trainingsbeginn gleich, jeweils gemessen mittels peripherer DXA-Messung am distalen Drittel des nicht-dominanten Radius. Bei Frauen mit hoher physischer Aktivität des Armes konnte letztendlich eine signifikant höhere Knochenmineraldichte des Radius ermittelt werden. Insgesamt kann postuliert werden, dass physische Aktivität zu einem messbaren Anstieg der Knochenmineraldichte führt und sicher einen prophylaktischen Effekt hinsichtlich der Manifestation einer Osteoporose beinhaltet. Anhand dieser Studienergebnisse ist aber ebenfalls der Rückschluss naheliegend, dass die Händigkeit mit der Existenz einer vermehrten physischen Aktivität der dominanten Hand zu einer erhöhten Knochenmineraldichte eben der dominanten Hand – möglicherweise mittels DXR messbar - führt. Deshalb wurde in dieser Arbeit ebenso der Einfluss der Händigkeit (dominant / nichtdominant) auf die DXR-Messung verifiziert.

Toledo VAM et al. (2005) stellten in einer Studie, welche zusätzlich auch den Einfluss der Händigkeit überprüfte (anhand von 97 Frauen mit einer Röntgenaufnahme der rechten und linken Hand) fest, dass der Knochenmineraldichtewert bei den rechten Metacarpalia (dominant) im Vergleich zum linken BMD-Wert signifikant höher war (DXR-BMD in g/cm^2 rechts: 0,533, links: 0,520, $p < 0.001$). Hinsichtlich des Metacarpal-Index konnte kein signifikanter

Unterschied dokumentiert werden. Im Vergleich der Studie von Toledo VAM et al. (2005) zu unserer Studie muss hierbei jedoch auf die spezifischen Unterschiede und Parameter eingegangen werden: Einerseits hatten Toledo VAM et al. (2005) keine konstante Röhrenspannung in ihrer Studie berücksichtigt. Durch die Arbeit von Böttcher J et al. (2005c) konnte jedoch gezeigt werden, dass die Röhrenspannung eines von zwei wichtigen technischen Kenngrößen bei der Erhebung der DXR-Parameter ist, welche die Werte signifikant verändern können. Andererseits hatten Toledo VAM et al. (2005) nur ein beschränktes Studienkollektiv von 97 Frauen, welches eine generelle Aussage bezüglich der Wertigkeit der Ergebnisse stark erschwert. Eine weitere Limitation an der Studie von Toledo VAM et al. (2005) ist, dass die Autoren nicht konsequent Ausschlusskriterien festlegten. Dadurch ist ein Vergleich mit unserer Studie, welche exakte Ausschlusskriterien anwendete, nur erschwert herstellbar. Ein letzter und dennoch wichtiger Kritikpunkt sind die konträren Ergebnisse in der Studie von Toledo VAM et al. (2005); so geben sie signifikant unterschiedliche Knochenmineraldichtewerte zwischen der linken und rechten Hand an (DXR-BMD), jedoch ist der DXR-MCI bei ihnen nicht signifikant different. Da jedoch die DXR-BMD ein Surrogatparameter des DXR-MCI ist, welcher als real gemessener DXR-Parameter und als Grundlage zur Quantifizierung der kortikalen Knochenpartition fungiert, sollten sich innerhalb der DXR-Parameter keine Widersprüche diesbezüglich ergeben.

Die Festlegung der Dominanz bzw. der Händigkeit basiert auf den Erfahrungen von Coren S et al. (1977), demzufolge nahezu 93% der Bevölkerung Rechtshänder sind, welches auch in der vorliegenden Promotion Anwendung fand (siehe auch Kap. 4.7).

In dieser Arbeit wurde anhand eines Teilkollektivs von 8 Frauen und 13 Männern, bei denen am selben Tag sowohl die rechte als auch die linke Hand zum Frakturausschluss geröntgt wurde, der Einfluss der Händigkeit dokumentiert. Mittels des Wilcoxon Testes konnte eine Signifikanz der Ungleichheit für die DXR-BMD ($p > 0.05$) als auch für den DXR-MCI ($p > 0.05$) nicht nachgewiesen werden.

Für dieses quantitativ limitierte Kollektiv kann kein Testverfahren zuverlässig genutzt werden, um eine repräsentative Aussage zu treffen. Die Erhebung eines Mittelwertes ist aufgrund der niedrigen Fallzahl ebenfalls aus statistischer Sicht nicht zulässig. Um die Aussage von Toledo VAM et al. (2005) mit unseren Daten zuverlässig vergleichen zu können, wurde das Studienkollektiv, bestehend aus 1506 männlichen und weiblichen Teilnehmern mit Handröntgenaufnahmen dem Mann-Witney-U-Test und einem Mittelwert-Vergleich unterzogen. Anhand des Studienkollektivs zeigte sich, dass keine signifikante Differenz ($p \leq 0.05$) der DXR-BMD, des DXR-MCI, der kortikalen Dicke und des metacarpalen Außendurchmessers im

Bezug auf die Händigkeit feststellbar war (siehe Tab. 30 und 31). Lediglich bei dem metacarpalen Außendurchmesser der Handröntgenaufnahmen von Männern ergab sich eine signifikante Differenz.

Zusammenfassend bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der DXR-BMD und des DXR-MCI zwischen der rechten und der linken Hand, wohl aber weisen die DXR-Parameter der rechten Hand minimal höhere Werte in Reaktion auf eine erhöhte physische Aktivität auf.

5.3 Parameterabhängige Bewertung und Einordnung der erhaltenen Normwerte für die Digitale Radiogrammetrie

Die in dieser Arbeit erhobenen Referenzdaten der Digitalen Radiogrammetrie basierend auf einem umfassenden Normalkollektiv aus 2085 deutschen Personen kaukasischer Ethnie sind nunmehr mit bereits publizierten Daten deutscher Referenzkollektive zu vergleichen, um eventuelle Unterschiede detailliert zu erörtern.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit offenbaren, dass der Mittelwert der DXR-BMD aller Altersgruppen für die deutschen Frauen ($0,526 \pm 0,078 \text{ g/cm}^2$) erheblich niedriger ist als der entsprechende Mittelwert für die deutschen Männer ($0,603 \pm 0,091 \text{ g/cm}^2$). Wüster C et al. (2001) publizierten vergleichbare Werte ($n = 337$) der DXR-BMD für deutsche Frauen ($0,554 \pm 0,067 \text{ g/cm}^2$) und Männer ($0,654 \pm 0,072 \text{ g/cm}^2$) mit der DXR Version 1.0. Die Messorte bestanden bei der ersten DXR-Software zum einen aus den Metacarpalia II-IV und zum anderen aus der distalen Ulna und aus dem distalen Radius und sind deshalb mit den eigenen Referenzwerten nur teilweise vergleichbar. Weitere deutsche Referenzwerte wurden nur für Frauen ($n = 540$) veröffentlicht und zeigten höhere Werte in allen Altersgruppen (Toledo VAM et al. 2005). Im Rahmen der Studie von Toledo VAM et al. (2005) wurden jedoch Probanden mit krankheitsspezifischen oder medikamenten-induzierten Veränderungen des peripheren Knochenstatus nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus weist diese retrospektive Studie von Toledo VAM et al. (2005) weitere Limitationen auf; zum einen wurden die technischen Parameter nicht konstant gehalten, zum anderen stand eine geringe Kollektivgröße zur Verfügung, wobei kein mit dieser Arbeit vergleichbares Studiendesign im Sinne der restriktiven Berücksichtigung von Ausschlusskriterien vorlag (siehe Kap. 5.2). Demzufolge sind die von Toledo VAM et al. (2005) publizierten Referenzwerte für deutsche Frauen nur in limitiertem Umfang zuverlässig klinisch anwendbar.

Die eigene Studie zeigte eine Spitzenknochenmasse für Frauen mit dem 33. Lebensjahr und für Männer mit dem 48. Lebensjahr. Das frühzeitige Erreichen der Peak Bone Mass kann dahingehend interpretiert werden, dass der Beginn der Pubertät zu einem früheren Zeitpunkt

beim weiblichen Geschlecht stattfindet. Durch diesen früheren Pubertätsbeginn können Frauen folglich einen schnelleren Knochenaufbau im Vergleich zu ihren männlichen Altersgenossen initiieren. Hyldstrup L und Nielsen SP (2001b) zeigten ebenso für 384 gesunde dänische Frauen die höchste Zunahme des DXR-MCI zwischen dem Alter von 30-39 Jahren, wobei der Durchschnittswert des MCI mit 0,486 verglichen mit unseren Ergebnissen höher lag. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen gaben Toledo VAM und Jergas M (2005) die Spitzenknochenmasse für Frauen im Alter von 40-44 Jahren an. Die Daten von Wüster C et al. (2000) wiesen die Spitzenknochenmasse für die DXR-BMD mit 37 Jahren bei Frauen und mit 39 Jahren bei Männern nach. Eine bedeutsame Einschränkung der Studien von Toledo VAM et al. (2005) und Wüster C et al. (2000) war die kleine Anzahl von Probanden. In der eigenen Studie war die Anzahl von Probanden in der weiblichen Gruppe ($n=954$), verglichen mit Toledo VAM et al. (2005, $n=540$) und Wüster C et al. (2000, $n=337$) deutlich höher.

Weiterhin dokumentiert die eigene Studie erwartungsgemäß, dass die Parameter DXR-BMD, DXR-MCI und DXR-CT mit höherem Alter abnehmen, wohingegen der metacarpale Außendurchmesser (DXR-W) mit dem Alter ansteigt und sein Maximum im Senium erreicht. Die Zunahme des DXR-W ist in Kenntnis der Studienergebnisse von Russo CR et al. (2006) bedeutsam; in dieser Studie beschrieben die Autoren, dass die von der Kortikalis bestimmte Knochenmineraldichte mehr bei Frauen als bei Männern abnimmt. Weiterhin konnte von den Autoren evaluiert werden, dass die tCSA (total cross-sectional area, mit der DXR-W in unserer Studie vergleichbar) umso höher in beiden Geschlechtern ist, je niedriger sich die von der Kortikalis abhängige vBMD (volumetric Bone Mineral Density = volumenassoziierte Knochenmineraldichte) darstellt und umgekehrt ($r^2 = 0.30$ bei Frauen und $r^2 = 0.32$ bei Männern, beide mit $p < 0.001$). So ist die Zunahme des metacarpalen Außendurchmessers als ein Kompensationsmechanismus für die Abnahme der kortikalen Knochenmineraldichte (i.e. die Ausdünnung der Kortikalis) zu werten, welcher bei den Männern stärker ausgeprägt erscheint. Bekanntermaßen führt die im Alter dominierende periosteale Knochenapposition im Bereich der Kortikalis bei gleichzeitig vermehrter endostaler Resorption (i.e. Kortikalisausdünnung) zu einer signifikanten Zunahme der Knochenfestigkeit mit vermindertem Frakturrisiko im Sinne eines Kompensationsmechanismus. Dieser Kompensationsmechanismus gestaltet sich dann ineffektiv, wenn das Ausdünnen der Kortikalis rascher voranschreitet als der Zugewinn an Knochendurchmesser. In diesem Zusammenhang weisen prämenopausale Frauen höhere MCI-Werte auf im Vergleich zu Männern innerhalb der vergleichbaren Altersgruppen (+1,9 %); postmenopausale Frauen zeigen hingegen geringere MCI-Werte (-8,1 %) als Männer gleichen Alters. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass prämenopausale Frauen einen höheren DXR-MCI als

Männer besitzen, wohingegen die weiblichen Studienteilnehmer eine geringere kortikale Dicke sowie einen geringeren DXR-BMD aufweisen. Aufgrund des Algorithmus zur Berechnung des DXR-MCI (siehe Kapitel 3.2.4), welcher das Verhältnis zwischen kortikaler Dicke und Außendurchmesser des Metacarpalknochens beschreibt, resultieren erhöhte MCI-Werte für die prämenopausalen Frauen aus einem geschlechtsspezifisch kleineren metacarpalen Außendurchmesser bei nur gering niedrigerer DXR-CT. Bei Erreichen der Menopause überwiegt der akzentuierte Knochenverlust in Form eines Ausdünnens der Kortikalis, welches zu einer konsekutiven Reduktion des DXR-MCI führt. Ungefähr 10 Jahre nach der Menopause weisen die postmenopausalen Frauen einen geringeren DXR-MCI (-8,1 %) als die gleichaltrigen Männer auf (prämenopausale Frauen: $0,486 \pm 0,056$ und gleichaltrige Männer: $0,477 \pm 0,062$ versus postmenopausale Frauen: $0,384 \pm 0,052$ und gleichaltrige Männer: $0,415 \pm 0,060$; siehe Tab. 9 und 10).

5.4 Stellenwert der studieneigenen Referenzdaten im Hinblick auf das Kindes- und junge Erwachsenenalter

R.R. van Rijn et al. (2004) untersuchten an einem niederländischen Studienkollektiv aus 239 gesunden Jungen und 252 gesunden Mädchen im Alter von 4-19 Jahren die mittels DXR ermittelte Knochenmineraldichte (BMD), den Metacarpal-Index (MCI), die kortikale Dicke (CT) und den metacarpalen Außendurchmesser (W). Hierbei lag die Knochenmineraldichte der Mädchen mit einem Alter bis zu 15 Jahren mit $0,442 \pm 0,037 \text{ g/cm}^2$ im Vergleich zu den altersentsprechenden Jungen ($0,435 \pm 0,042 \text{ g/cm}^2$) gering höher. Dieser geringe geschlechtsspezifische Unterschied beruht möglicherweise auf dem Umstand, dass die DXR-BMD in einem Alter von 4 Jahren ausschließlich bei Jungen erhoben wurde, und demzufolge durch die sehr geringen BMD-Werte von $0,334 \pm 0,012 \text{ g/cm}^2$ der 4- Jährigen die Werte der Gesamaltersgruppe für Jungen geringer ausfielen. Außerdem sind die DXR-Analysen bei Kindern unter 6 Jahren in ihrer Zuverlässigkeit anzuzweifeln, da die DXR-Technik erst ab einem Knochenalter von 6 Jahren eine zuverlässige Identifikation der Knochenkonturen erlaubt (Böttcher J et al. 2005c). Diese Feststellung machten ebenso auch Malich A et al. (2003) in ihrer Studie, wo die Autoren feststellen, dass die Möglichkeit einer zuverlässigen Messung der DXR-BMD bei Kindern abhängig ist vom Durchmesser und von der Länge der gemessenen Metacarpalia und daher bei Kindern unter 6 Jahren in der Regel keine zuverlässige Messung realisierbar ist.

Die DXR-BMD der 15 bis 20 -jährigen Frauen liegt mit $0,545 \pm 0,046 \text{ g/cm}^2$ im Niveau eigener Daten. Die Zunahme der Knochenmineraldichte in der Altersgruppe der 15 bis 20-Jährigen ist

auch bei van Rjin RR et al. (2004) mit einem Wert von $0,545 \pm 0,046 \text{ g/cm}^2$ (+18,9 %) bei den Frauen und mit $0,608 \pm 0,055 \text{ g/cm}^2$ bei den Männern (+28,4 %) akzentuiert. Weiterhin kann objektiviert werden, dass die DXR-BMD bei den 15 bis 20 -jährigen Männern ($0,608 \pm 0,055 \text{ g/cm}^2$ versus $0,594 \pm 0,075 \text{ g/cm}^2$) vergleichbar mit den eigenen erhobenen BMD-Daten ist. Für den Metacarpal-Index zeigen sich vergleichbare Werte in der Altersgruppe der 15 bis 20 Jährigen. Dagegen weist die niederländische Studie geringfügig niedrigere Metacarpal-Indices bei den unter 15- Jährigen, sowohl für die Mädchen ($0,379 \pm 0,045$ versus $0,416 \pm 0,063 = -9,7 \%$) als für die Jungen ($0,351 \pm 0,046$ versus $0,373 \pm 0,057 = -6,3 \%$) auf.

Die kortikale Dicke und der metacarpale Außendurchmesser sind im Vergleich beider Studien für alle Altersgruppen sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Studienteilnehmern nahezu identisch.

Aufgrund der auf die Jugend und die frühe Erwachsenenperiode (4 - 19 Jahre) begrenzten Untersuchung der Autoren, war ein Vergleich der Spitzenknochenmasse sowie ein Vergleich der jährlichen BMD-Abbauraten nach Durchlaufen der Peak Bone Mass zwischen beiden Studien nicht realisierbar. Zusammenfassend ist zu folgern, dass in beiden Studien für die Knochenmineraldichte, für den Metacarpal-Index, für die kortikale Dicke und für den metacarpalen Außendurchmesser vergleichbare Werte evaluiert wurden. In beiden Studien ist insbesondere ein starker Anstieg der DXR-BMD in der Altersgruppe der 15 bis 20 Jährigen zu verifizieren (Männer der eigenen Studie: +29,3 % van Rjin: +19,24 %, Frauen der eigenen Studie: +20,7 %, van Rjin: +4,54 %). R.R. van Rjin et al. (2004) unterstützen mit ihren Resultaten außerdem die vielfach vertretene These, dass Mädchen bereits im Alter von 11-12 Jahren und Jungen erst mit 16-18 Jahren einen akzentuierten Anstieg der DXR-BMD aufweisen, welches vor allem auf den unterschiedlichen Beginn der Pubertät zurückzuführen ist. Die Beobachtung, dass Mädchen 2 Jahre früher einen Anstieg der Knochenmineraldichte aufweisen als Jungen, wurde desweiteren auch von van der Sluis IM et al. (2002) in einem Kollektiv aus 444 gesunden niederländischen Kindern bestätigt.

Vergleicht man die studieneigenen Referenzdaten mit der Studie von Malich A et al. (2003), so sind beide Referenzdatenerhebungen mit exakt demselben Verfahren (Digitale Radiogrammetrie unter Benutzung des Pronosco X-posure Systems™ - Version 2.0) durchgeführt worden. Desweiteren sind in beiden Erhebungen Ausschlusskriterien angewendet worden, welche eventuelle Erkrankungen des Knochenstoffwechsels berücksichtigten. Daher ist eine gute Vergleichbarkeit beider Studien möglich. Malich A et al. (2003) erhoben eine DXR-BMD Zunahme bei den Jungen zwischen dem 6. bis 18. Lebensjahr von +55 % (von $0,400 \text{ g/cm}^2$ auf $0,620 \text{ g/cm}^2$) bei eigenen Studienzuwachsraten von +30 % (von $0,460 \text{ g/cm}^2$ auf $0,596 \text{ g/cm}^2$) in

derselben Altersgruppe. Bei den Mädchen gleichen Alters war eine Zunahme von +38 % (von 0,390 g/cm² auf 0,540 g/cm²) im Vergleich zu +21 % (von 0,450 g/cm² auf 0,542 g/cm²) bei den studieneigenen Teilnehmerinnen zu beobachten. Bezüglich des DXR-MCI ergaben sich bei Malich A et al. (2003) Veränderungen von +30 % bei den Jungen (von 0,360 auf 0,470) und von +44 % bei den Mädchen ((von 0,340 auf 0,490). Die studieneigenen Ergebnisse lagen bei +23 % für die Jungen und + 19 % für die Mädchen (siehe Tab. 9 und 10). Zusammenfassend kann man feststellen, dass bei Malich A et al. (2003) die DXR Parameter tendenziell bei Jungen und Mädchen höher lagen, dass jedoch die Tendenz der Zunahme der Knochenmineraldichte und des Metacarpal-Index in beiden Studien nachgewiesen werden konnte.

5.5 Überblick zur ethnischen Varianz der Knochenmineraldichte

Zuerst wird durch den Vergleich der Studie von Guthrie JR et al. (1998) ein Überblick über die eigenen erhobenen Referenzdaten und deren Aussagewert erfolgen, da die Autoren als Knochendichtemessverfahren die DXA am axialen Messort – konform zu den aktuellen DVO-Leitlinien – verwendet haben und das weibliche Studienkollektiv überwiegend kaukasischer Herkunft ist.

In dieser australischen Studie wurden 224 Frauen mithilfe der Zwei-Energien Röntgenstrahl Absorptiometrie (DXA) am proximalen Femur und an der Lendenwirbelsäule untersucht. Die Unterteilung des Patientenkollektivs sah es vor, die Patientinnen in eine prämenopausale, eine perimenopausale und eine postmenopausale Gruppe zu differenzieren. Wegen der verschiedenartigen Messmethoden DXA und DXR und aufgrund der unterschiedlichen Messorte sollen nur die altersbedingten prozentualen Veränderungen zwischen beiden Studien verglichen werden. Der Abfall der Knochenmineraldichte bei den postmenopausalen australischen Frauen betrug zwischen der Prämenopause und der Postmenopause -8,8 % und die Verminderung der DXR-BMD der deutschen Frauen in den vergleichbaren Altersgruppen war mit -7,4 % vergleichbar.

Nachdem gleichsinnige Veränderungen der Knochenmineraldichte im Vergleich prä- zu postmenopausalen Frauen für die DXA und für die DXR gezeigt werden konnten, sollen in einem weiteren Studienvergleich die altersabhängigen Veränderungen der Knochenmasse zwischen methodisch ähnlichen Messverfahren (DXR versus CXD - Computed X-ray Densitometry) bei unterschiedlicher ethnischer Herkunft charakterisiert werden.

In die japanische Studie von Osei-Hyiaman D et al. (1999) wurden 1.168 Frauen eingeschlossen, die mindestens ein Jahr lang keine Monatsblutung mehr aufwiesen und keine Krankheiten, die

den Knochenmetabolismus verändern könnten, zeigten. Zur Auswertung der Röntgenbilder des zweiten rechten Metacarpalknochens wurde die CXD (Computed X-ray Densitometry) als Knochendichtemessverfahren verwendet. In der Gruppe der 50-59 Jährigen ist bei den japanischen Frauen ein Rückgang der Knochenmineraldichte von -9,1 % zu verzeichnen, während in der altersentsprechenden deutschen Frauengruppe der Rückgang mit - 4,4 % moderater ausfällt. Der stärkste Rückgang der BMD-Werte ist für beide Studiengruppen jedoch im Alter von 60-69 Jahren äquivalent zu objektivieren; die Japanerinnen weisen einen Rückgang von - 11,9 % und die deutschen Frauen einen Abfall der DXR-BMD von - 15,6 % auf. In der Altersgruppe der über 70-Jährigen verzeichnen die Japanerinnen einen BMD-Verlust von - 8,6 %, während die deutschen Frauen einen BMD- Rückgang von - 12,2 % aufweisen. Dieses Phänomen des stärkeren Rückganges der Knochenmineraldichte der deutschen Frauen im Vergleich zu den Japanerinnen ist am ehesten damit begründbar, dass die BMD der Japanerinnen generell niedriger ist und auch die Peak Bone Mass unter dem Wert deutscher Frauen liegt. Deshalb erscheint eine größere altersbedingte Abnahme der Knochenmineraldichte bei den deutschen Studienteilnehmern mit einer Reserve an Knochenmasse tolerierbar. Different Lebensbedingungen, wie vermehrte physische Aktivität oder andersartige Ernährungsgewohnheiten, können ebenfalls modulierend einwirken.

Vorhergehende Studien haben höhere Ergebnisse für die DXR-BMD bei skandinavischen ($0,555 \pm 0,070 \text{ g/cm}^2$; Cummings S et al. 2000), indischen ($0,544 \pm 0,066 \text{ g/cm}^2$; Pande KC et al. 2001) und nord-amerikanischen kaukasischen Frauen ($0,558 \pm 0,065 \text{ g/cm}^2$; Black DM et al. 2001) verglichen mit den eigenen Daten der DXR-BMD gezeigt. Die Ursache könnte einerseits in der Benutzung der obsoleten Version 1.0 des DXR Systems begründet sein. Die veraltete Version 1.0 ermittelt die kortikale Dicke und die Gesamtweite des Knochens mit Hilfe von 5 Messregionen (zweiter, dritter und vierter Metacarpalknochen sowie distaler Radius mit radialer Seite und distale Ulna mit ulnarer Seite). Im Gegensatz zu der älteren Version, berechnet die neue Version 2.0 des DXR-Systemes die DXR-BMD nur an den drei mittleren Metacarpalknochen der nicht-dominanten Hand.

In verschiedenen Studien wurden andererseits die zum Teil beträchtlichen ethnischen Unterschiede der Knochenmineraldichte verifiziert. Die Osteoporose-Wahrscheinlichkeit war bei asiatischen Frauen (odds ratio = 1,56) und bei spanischen Frauen (odds ratio = 1,31) erhöht, während sie für die afro-amerikanischen Frauen (odds ratio = 0,55) erniedrigt war (Siris MD et al. 2001). Diese Feststellung des selteneren Auftretens einer Osteoporose unter den afro-amerikanischen Frauen und des erhöhten Auftretens bei den asiatischen Frauen ist nicht nur in der Studie von Siris MD et al. (2001) dokumentiert, sondern stimmt überein mit anderen

Veröffentlichungen (Looker AC et al. 1998, Pollitzer WS et al. 1989). Diese Beobachtung konnte ebenso auch für die DXR-Methode, basierend auf einer höheren DXR-W und DXR-CT, festgestellt werden (Shepherd JA et al. 2005). Signifikant höhere Ergebnisse (+14,0 %) wurden für die afro-amerikanischen Frauen ($0,597 \pm 0,055 \text{ g/cm}^2$) verglichen mit den deutschen Frauen gefunden (Shepherd JA et al. 2005). Kleinere Größenverhältnisse der Metacarpalia bei asiatischen Frauen resultieren des Weiteren in geringeren Werten der DXR-BMD. Yang SO et al. (2001) veröffentlichten vergleichbare Ergebnisse für eine koreanische weibliche Kohorte ($0,525 \pm 0,068 \text{ g/cm}^2$). Die DXR-BMD der eigenen kaukasischen Männergruppe ist, im Vergleich mit Werten von anderen Studien asiatischer Arbeitsgruppen, erwartungsgemäß höher (koreanische männliche Studie: $0,575 \pm 0,052 \text{ g/cm}^2$, n= 120 publiziert durch Yang SO et al. 2001; indische männliche Studie: $0,586 \pm 0,054 \text{ g/cm}^2$, n= 262 publiziert durch Pande KC et al. 2001). Weiterhin konnten auch Siris ES et al. (2005) in ihrer Studie zeigen, dass die Knochenmineraldichte von asiatischen Amerikanerinnen im Vergleich zur Knochenmineraldichte der weißhäutigen Amerikanerinnen deutlich geringer ist und auch Barrett-Connor E et al. (2005) zeigten in ihrer Studie, dass die schwarzhäutigen Frauen die höchste und die asiatischen Frauen die niedrigste Knochenmineraldichte aufweisen. Diese Beobachtung der geringeren BMD bei asiatischen Frauen wurde durch Siris ES et al. (2005) nicht nur mittels einer pDXA Messung am distalen Radius (n= 495), sondern auch in gleicher Weise bei Messungen der BMD-SXA der Ferse (n= 1308), bei Ultraschallmessungen mittels Sahara Hologic (n= 47) und auch mittels pDXA Messung der Phalangen (n= 62) bei postmenopausalen Frauen objektiviert. Insgesamt lassen sich die geschlechtsspezifischen Referenzwerte dieser Arbeit nachvollziehbar in bereits vorhandene Daten fokussierend auf altersabhängige und ethnisch verursachte Variationen sinnvoll einordnen und betonen den hohen Aussagewert der Normalwerte.

5.5.1 Vergleich der studieneigenen Referenzdaten mit Normalwerten der afro-amerikanischen Ethnie

Shepherd JA et al. veröffentlichten im Jahr 2005 Referenzdaten für ein schwarz-amerikanisches Kollektiv, bestehend aus 236 gesunden Frauen in einem Alter zwischen 20 und 79 Jahren. Die Werte der Knochenmineraldichte, des Metacarpal-Indexes, der kortikalen Dicke und des metacarpalen Außendurchmessers wurden in dieser Studie mit dem Pronosco X-posure System™ (Version 2.0) an nicht-dominanten Händen ermittelt.

Die DXR-BMD für die schwarz-amerikanischen Frauen liegt $+13,56\%$ ($0,5973 \pm 0,0552 \text{ g/cm}^2$) über der DXR-BMD des weiblichen deutschen Kollektives ($0,526 \text{ g/cm}^2$). Im Einzelnen ist festzustellen, dass die Differenz über die 6 Altersgruppen von 20-80 Jahren, angefangen mit $+6,29\%$ in der Altersgruppe der 20 bis 29 Jährigen (afro-amerikanisches Normkollektiv: $0,5963 \pm 0,0565$, deutsches Normkollektiv: $0,561 \text{ g/cm}^2$) nahezu ständig zunimmt und mit einer Erhöhung der DXR-BMD in der Altersgruppe der 60 bis 70 Jährigen auf $+20,8\%$ bzw. in der Gruppe der 70 bis 79 Jährigen auf $+19,9\%$ im Vergleich zur gleichaltrigen deutschen Referenzgruppe ein Maximum erreicht. Diese bemerkenswerte Charakterisierung ethnischer Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter ist auch für den DXR-MCI objektivierbar. Der Metacarpal-Index ist bei beiden Normwertkollektiven zu Anfang mit einem leicht höheren Wert für die afro-amerikanischen Frauen von $+4,4\%$, $+2,1\%$ und $+2,7\%$ in den Altersgruppen von 20-29, 30-39 und 40-49 Jahren (prämenopausal) im Vergleich mit dem deutschen Normkollektiv tendenziell ähnlich. Postmenopausal besteht jedoch eine sichtbare Steigerung des DXR-MCI und schließlich zeigt sich ein fortgeschrittenerer Zuwachs des DXR-MCI in der afro-amerikanischen Altersgruppe von $+15,3\%$ ($0,4268 \pm 0,049$) verglichen mit deutschen Frauen ($0,370 \pm 0,046$).

Der metacarpale Außendurchmesser liegt in der Studie von Shepherd JA et al. (2005) in den Altersgruppen zwischen 20 bis 59 Jahren unverändert mit circa $+4,5\%$ über dem Niveau des deutschen Normkollektivs ($0,8116 \text{ cm} \pm 0,0541$ versus $0,777 \text{ cm} \pm 0,038$). In der Altersspanne der 60 bis 79 Jährigen vergrößert sich jedoch dieser Durchmesser auf einen Unterschied von circa $+8\%$ ($0,8596 \text{ cm} \pm 0,0524$ versus $0,799 \text{ cm} \pm 0,062$). Die größte Veränderung aller DXR-Parameter zwischen diesen beiden ethnischen Bevölkerungsgruppen ist jedoch in der kortikalen Dicke zu verzeichnen; hierbei liegen die Werte der Afro-Amerikanerinnen mit $+9,41\%$ bei $0,2024 \text{ cm} \pm 0,0262$ für die 40 bis 49 Jährigen (Normkollektiv der deutschen Frauen: $0,185 \text{ cm}$) und bei den 60 bis 69 Jährigen werden Werte von $0,1801 \text{ cm} \pm 0,0268$ mit $+24,1\%$ erreicht (deutsche Frauen: $0,145 \text{ cm}$). Dies erklärt auch den signifikanten DXR-MCI Zuwachs im Alter.

Abschließend ist festzustellen, dass in beiden Studien die Peak Bone Mass der DXR-BMD für Frauen in der Altersgruppe der 30 bis 39 Jährigen lag. Weiterhin wurde der höchste MCI-Wert ebenfalls in beiden Patientenkollektiven für die 30 bis 39 Jährigen ermittelt. Dennoch liegen bei den afro-amerikanischen Frauen nicht nur die DXR-BMD aller Altersgruppen über denen der deutschen Normwertgruppe, sondern postmenopausal besteht, verglichen mit den deutschen Frauen, überdies eine deutliche Abflachung der BMD-Reduktion. Vergleichbare ethnische Unterschiede hinsichtlich der DXR-BMD zwischen der schwarzen Bevölkerung im Vergleich zu den Kaukasiern wurden bereits in der Vergangenheit publiziert (Looker AC 1995). Die kortikale Dicke verzeichnet einen viel geringeren altersabhängigen Abfall bei den Afro-Amerikanerinnen,

verglichen mit deutschen Frauen, wobei jedoch diese Reserve an kortikaler Knochenmasse schon in jungen Jahren zu erkennen ist. Insgesamt beruht das im höheren Lebensalter gesteigerte Wertenniveau (i.e. DXR-BMD und DXR-MCI) der Afro-Amerikanerinnen insbesondere auf dem verminderten Verlust an kortikaler Dicke, wobei der Kompensationsmechanismus in Form einer Zunahme des metacarpalen Außendurchmessers (im Vergleich zur DXR-CT) nur in geringem Umfang evaluierbar ist und sicher bei altersbedingt stabiler DXR-CT auch nicht zwingend erforderlich erscheint. Die Ursache der auf hohem Niveau im Alter stabilen kortikalen Dicke bei Afro-Amerikanerinnen sollte das Ziel weiterer Studien sein, da hier ein osteoprotektiver Effekt, möglicherweise genetischen Ursprungs, zu vermuten ist.

5.5.2 Vergleich der studieneigenen Referenzdaten mit Normalwerten der kaukasisch-amerikanischen Ethnie

In der amerikanischen Referenzdatengruppe von Black DM et al. (2001) wurden 822 gesunde Frauen kaukasischer Herkunft eingeschlossen. Die DXR-BMD wurde schließlich von 564 Frauen im Alter von 20 bis 79 Jahren mittels des Pronosco X-posure Systems™ (Version 1.0) kalkuliert. In der Altersgruppe der 20 bis 29 -jährigen Frauen wurde für das amerikanische Normkollektiv eine DXR-BMD von $0,580 \pm 0,033 \text{ g/cm}^2$ ermittelt; dieser Wert bedeutet eine Differenz von +3,39 % im Vergleich mit der Knochenmineraldichte des vergleichbaren Normkollektivs ($0,561 \pm 0,066 \text{ g/cm}^2$) deutscher Frauen. Die Knochenmineraldichtewerte in der Altersgruppe 30 bis 39 Jahre sind in beiden Studien vergleichbar ($0,594 \text{ g/cm}^2$ versus $0,579 \text{ g/cm}^2$). Bei den weiblichen Studienteilnehmern aus den USA ist im Alter von 40 bis 49 Jahren wiederum eine erhöhte DXR-BMD mit einer Differenz von +4,9 % festzustellen. Postmenopausal (im Alter von 50 bis 69 Jahren) verstärkt sich der Unterschied hinsichtlich der Knochenmineraldichte zwischen beiden Studiengruppen; es besteht mit $0,583 \pm 0,041 \text{ g/cm}^2$ bzw. $0,507 \pm 0,061 \text{ g/cm}^2$ eine um circa +8% höhere Knochendichte der Amerikanerinnen im Vergleich zu den deutschen Frauen ($0,542 \text{ g/cm}^2$ bzw. $0,469 \text{ g/cm}^2$). Auch für die 70 bis 79 -jährigen Amerikanerinnen kaukasischer Herkunft ist ein prozentualer Unterschied von +6% dokumentierbar. Hinsichtlich der Spitzenknochenmasse wiesen die deutschen Frauen ihren maximalen BMD-Wert in der Altersgruppe der 33- Jährigen auf, während die amerikanischen Frauen kaukasischer Herkunft im Alter von 38 Jahren die Peak Bone Mass erreichten.

Neben der unterschiedlichen Anzahl der rekrutierten Teilnehmer (Black DM et al.: n=564; eigene Studie: n=954) und deren veränderten Lebensbedingungen ist eine weitere Ursache höherer BMD-Werte für das amerikanische Kollektiv in der Verwendung der obsoleten DXR-

Software-Version 1.0 zu sehen. Insgesamt verhalten sich die Referenzdaten beider Studien dennoch gleichsinnig mit vergleichbarem Erreichen der Peak Bone Mass vor dem 40. Lebensjahr. Abschließend sind die generell höheren DXR-Werte für alle Parameter hinsichtlich der schwarzhäutigen Amerikanerinnen weiterhin Grundlage ethnisch bedingter bzw. genetisch determinierter Faktoren bei gleichen Lebensbedingungen trotz differenter DXR-Software-Versionen zu diskutieren.

TABELLENVERZEICHNIS:

TAB. 1 GLIEDERUNG UND DEFINITION DER PRIMÄREN OSTEOPOROSEFORMEN	25
TAB. 2 GLIEDERUNG UND DEFINITION DER HÄUFIGSTEN SEKUNDÄREN OSTEOPOROSEFORMEN.....	27
TAB. 3 ALTER UND ANZAHL DER STUDIENTEILNEHMER	46
TAB. 4 AUSGESCHLOSSENE STUDIENTEILNEHMER DURCH ANAMNESEBOGEN	53
TAB. 5 AUSSCHLUSSKRITERIEN IN FORM VON FRAKTUREN	55
TAB. 6 INTER-RÖNTGENBILD-REPRODUZIERBARKEIT FÜR KONVENTIONELL ANGEFERTIGTE RÖNTGENAUFNAHMEN	64
TAB. 7 INTER-RÖNTGENBILD-REPRODUZIERBARKEIT FÜR DIGITAL ANGEFERTIGTE RÖNTGENAUFNAHMEN	64
TAB. 8 INTRA-RÖNTGENBILD-REPRODUZIERBARKEIT VON KONVENTIONELL UND DIGITAL ANGEFERTIGTEN RÖNTGENAUFNAHMEN.....	65
TAB. 9 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER DXR-PARAMETER FÜR DIE JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (MÄNNER, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 1131)	69
TAB. 10 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER DXR-PARAMETER FÜR DIE JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (FRAUEN, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 954)	71
TAB. 11 ALTERSBEZOGENE RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER DXR- BMD UND DES DXR-MCI (FRAUEN, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 954)	73
TAB. 12 ALTERSBEZOGENE RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER DXR- BMD UND DES DXR-MCI (MÄNNER, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 1131).....	75
TAB. 13 MAXIMALWERTE DER DXR-PARAMETER (MÄNNER, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 65)	78
TAB. 14 MAXIMALWERTE DER DXR-PARAMETER (FRAUEN, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 75)	79
TAB. 15 ALTERSABHÄNGIGER VERGLEICH DER DXR-PARAMETER BEZÜGLICH EINES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES ZUR SPITZENKNOCHENMASSE FÜR MÄNNER (HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN , N= 111).....	80
TAB. 16 ALTERSABHÄNGIGER VERGLEICH DER DXR-PARAMETER BEZÜGLICH EINES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES ZUR SPITZENKNOCHENMASSE FÜR MÄNNER (HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN , N= 88).....	81
TAB. 17 ALTERSABHÄNGIGER VERGLEICH DER DXR-PARAMETER BEZÜGLICH EINES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES ZUR SPITZENKNOCHENMASSE FÜR FRAUEN (HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN , N= 134).....	82
TAB. 18 ALTERSABHÄNGIGER VERGLEICH DER DXR-PARAMETER BEZÜGLICH EINES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES ZUR SPITZENKNOCHENMASSE FÜR FRAUEN (HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN , N= 132).....	83

TAB. 19 VERGLEICH DER DURCHSCHNITTSWERTE FÜR DIE PARAMETER DER DIGITALEN RADIOGRAMMETRIE ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN (N= 2085).....	87
TAB. 20 VERGLEICH DER ASYMPTOTISCHEN SIGNIFIKANZ ALLER DXR- PARAMETER ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN IN DEN JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (N = 2085).....	89
TAB. 21 ALTERSBEZOGENE RELATIVE VERÄNDERUNGEN DES DXR- BMD UND DES DXR-MCI (MÄNNER, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 1131)	91
TAB. 22 ALTERSBEZOGENE RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER DXR- BMD UND DES DXR-MCI (FRAUEN, HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 954)	92
TAB. 23 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER DXR-PARAMETER FÜR DIE JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (MÄNNER, HANDRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 855).....	94
TAB. 24 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER DXR-PARAMETER FÜR DIE JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (FRAUEN, HANDRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 651)	95
TAB. 25 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER DXR-PARAMETER FÜR DIE JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (MÄNNER, HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 276).....	96
TAB. 26 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER DXR-PARAMETER FÜR DIE JEWEILIGEN ALTERSGRUPPEN (FRAUEN, HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN, N= 303)	97
TAB. 27 VERGLEICH DER MITTELWERTE FÜR DIE DXR-PARAMETER ZWISCHEN HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN BEI FRAUEN (N= 954).....	98
TAB. 28 VERGLEICH DER MITTELWERTE FÜR DIE DXR-PARAMETER ZWISCHEN HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN BEI MÄNNERN (N= 1131)	99
TAB. 29 VERGLEICH DER MITTELWERTE DER RECHTEN UND LINKEN HAND FÜR DXR-BMD UND DXR-MCI MIT ANGABE DER SIGNIFIKANZ.....	100
TAB. 30 VERGLEICH ALLER DXR-PARAMETER BEZOGEN AUF DIE HÄNDIGKEIT BEI MÄNNERN MITTELS DES MANN-WHITNEY-U-TESTS (N= 855).....	103
TAB. 31 VERGLEICH ALLER DXR-PARAMETER BEZOGEN AUF DIE HÄNDIGKEIT BEI FRAUEN MITTELS DES MANN-WHITNEY-U-TESTS (N= 651).....	103

Abbildungsverzeichnis:

ABB. 1 DER KNOCHENUMBAU IM VERLAUFE DES MENSCHLICHEN LEBENS	17
ABB. 2 GESUNDER WIRBELKÖRPER LINKS (HISTOLOGISCHES BILD) IM VGL. ZU EINEM OSTEOPOROTISCHEN WIRBELKÖRPER RECHTS (SAGITTALE CT-AUFNAHME)	18
ABB. 3 ANATOMISCHES PRÄPARAT DES FEMURS (OBEN) BZW. WIRBELKÖRPERS (UNTEN), LINKS MIT NORMALER MORPHOLOGIE, RECHTS BEI OSTEOPOROSE	19
ABB. 4 GESUNDE SPONGIÖSE KNOCHENMATRIX MIT ZAHLREICH VERNETZTEN, KRÄFTIGEN TRABEKELSTRUKTUREN	20
ABB. 5 OSTEOPOROTISCHE, SPONGIÖSE KNOCHENMATRIX MIT MASSIVEN TRABEKELVERSCHMÄLERUNGEN UND RAREFIZIERUNG ALS AUCH DYSKONTINUITÄT DER TRABEKEL.....	21
ABB. 6 HISTOLOGISCHE ÜBERSICHT BEZÜGLICH DER FÜR DEN KNOCHENSTOFFWECHSEL WICHTIGEN ZELLTYPEN	22
ABB. 7 DARSTELLUNG DES DXA-GERÄTES HOLOGIC DISCOVERY (HOLOGIC INC. WALTHAM, USA) ...	29
ABB. 8 LATERALE ÜBERSICHTSAUFNAHME MIT POSITIONIERUNG DER MITTVERTEBRALLEN SCHICHTEN.	31
ABB. 9 TRABEKULÄRE UND KORTIKALE AUSWERTREGION DER LENDENWIRBELSÄULE MIT PHANTOM- MESSKAMMERN	32
ABB. 10 GESCHLECHTERVERTEILUNG DES GESAMTKOLLEKTIVES	47
ABB. 11 ANZAHL DER HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHME IM GESAMTKOLLEKTIV	48
ABB. 12 ANZAHL DER HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN DARGESTELLT IN ABHÄNGIGKEIT ZU DEN ALTERSGRUPPEN FÜR DAS WEIBLICHE STUDIENKOLLEKTIV (N = 954)	48
ABB. 13 ANZAHL DER HAND- UND HANDGELENKSRÖNTGENAUFNAHMEN DARGESTELLT IN ABHÄNGIGKEIT ZU DEN ALTERSGRUPPEN FÜR DAS MÄNNLICHE STUDIENKOLLEKTIV (N= 1131) ...	49
ABB. 14 ANZAHL DER HANDRÖNTGENAUFNAHMEN DARGESTELLT IN ABHÄNGIGKEIT ZU DEN ALTERSGRUPPEN FÜR DAS WEIBLICHE STUDIENKOLLEKTIV (N= 651).....	49
ABB. 15 ANZAHL DER HANDRÖNTGENAUFNAHMEN DARGESTELLT IN ABHÄNGIGKEIT ZU DEN ALTERSGRUPPEN FÜR DAS MÄNNLICHE STUDIENKOLLEKTIV (N= 855)	50
ABB. 16 DIE KOMPONENTEN DES PRONOSCO X-POSURE SYSTEMS™: DRUCKER, COMPUTER MIT MONITOR, TASTATUR UND MOUSE, SOWIE SCANNER.....	58
ABB. 17 BILDSCHIRMANSICHT DES PRONOSCO X-POSURE SYSTEMS™ MIT KORREKTER AUTOMATISCHER FESTLEGUNG DER ROI'S IM DIGITALISIERTEN RÖNTGENBILD	60
ABB. 18 DEFINITION DER VARIABLEN ZUR BERECHNUNG DES MCI AM GEOMETRISCHEN QUERSCHNITTMODELL EINES METACARPALKNOCHENS	61
ABB. 19 GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER GESCHLECHTSSPEZIFISCHEN VERÄNDERUNGEN DER DXR- BMD IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER	70
ABB. 20 REFERENZKURVE DER KNOCHENMINERALDICHTEN (GEMESSEN MITTELS DXR) FÜR MÄNNER ...	76

ABB. 21 REFERENZKURVE DER KNOCHENMINERALDICHTE (GEMESSEN MITTELS DXR) FÜR FRAUEN	77
ABB. 22 ALTERSABHÄNGIGE VERÄNDERUNGEN DER DXR-PARAMETER (MÄNNER, N = 1131)	84
ABB. 23 ALTERSABHÄNGIGE VERÄNDERUNGEN DER DXR-PARAMETER (FRAUEN, N = 954)	86
ABB. 24 KORRELATION DER KNOCHENMINERALDICHTE (DXR-BMD) ZWISCHEN LINKER UND RECHTER HAND (N=21)	101
ABB. 25 KORRELATION DES METACARPAL-INDEX (DXR-MCI) ZWISCHEN LINKER UND RECHTER HAND (N=21)	102

6. Literaturverzeichnis

1. Acar B, Beaulieu CF, Paik DS, Yee J, Jeffrey RB, Napel SS. 2002. 3 D differential descriptors for improved computer aided detection (CAD) of colonic polyps in computed tomography colonography (CTC). *Radiology* 255(S):405.
2. Adams P, Davies GT, Sweetnam PM. 1969. Observer error and measurements of the metacarpal. *Br J Radiol*, 42:192-197.
3. Aguado F, Revilla M, Villa LF, Rico H. 1997. Cortical bone resorption in osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 60:323-326.
4. Bach-Mortensen P, Hyldstrup L, Appleyard M, Hindso K, Gebuhr P, Sonne-Holm S. 2006. Digital X-ray Radiogrammetry identifies women at risk of osteoporotic fracture: results from a prospective study. *Calcif Tissue Int*, 79:1-6.
5. Baran DT, McCarthy CK, Leahey D, Lew R. 1991. Broadband ultrasound attenuation of the calcaneus predicts lumbar and femoral neck density in caucasian women: a preliminary study. *Osteoporosis Int*, 1:110–113.
6. Barnett E, Nordin B. 1960. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol*, 11:166-174.
7. Barkmann R, Glüer CC. 2006. Quantitativer Ultraschall. *Radiologe*, 46:861-869.
8. Barrett-Connor EB, Siris ES, Wehren LE, Miller PD, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. 2005. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res*, 20(2):185-194.
9. Bartl R. 2001. Osteoporose. Thieme Verlag Stuttgart, 1–21.
10. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. 1997. Bone ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. Study of osteoporotic fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 157:629-634.
11. Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Stanton M, Lunt M, Meggitt BF, Reeve J. 1999. Structure of the femoral neck in hip fracture: cortical bone loss in the inferoanterior to superoposterior axis. *J Bone Miner Res*, 14:111–119.
12. Berntsen GKR, Fonnebo V, Tollan A, Sogaard AJ, Magnus JH. 2001. Forearm bone mineral density by age in 7620 men and women. *Am J Epidemiol*, 153:465-473.
13. Black DM, Palermo L, Sorensen T, Jorgensen JT, Lewis C, Tylavsky F, Wallace R, Harris E, Cummings SR. 2001. A normative reference database study for Pronosco X-posure System. *J Clin Densitom*, 4:5-12.
14. Bolotin HH. 1998a. A new perspective on the causal influence of soft tissue composition on DXA – measured in vivo bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 13:1739-1746.

-
15. Bolotin HH. 1998b. Analytic and quantitative exposition of patient-specific systematic inaccuracies inherent in planar DXA-derived in vivo BMD measurements. *Med Phys*, 25(2):139-159.
 16. Bolotin HH. 2004. The significant effects of bone structure on inherent patient-specific DXA in vivo bone mineral density measurement inaccuracies. *Med Phys*, 31(4):774-788.
 17. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. 2005. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int*, 16:93-100.
 18. Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Heinrich B, Malich A, Hansch A, Petrovitch A, Mentzel HJ, Hein G, Kaiser WA. 2004a. Clinical trial for differentiation between corticoid-induced osteoporosis and periarticular demineralization via digital radiogrammetry in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, 63(6):473-482.
 19. Böttcher J, Malich A, Pfeil A, Petrovitch A, Lehmann G, Heyne JP, Hein G, Kaiser WA. 2004b. Potential clinical relevance of digital radiogrammetry for quantification of periarticular bone demineralization in patients suffering from rheumatoid arthritis depending on severity and compared with DXA. *Eur Radiol*, 14:631-637.
 20. Böttcher J, Pfeil A, Heinrich B, Lehmann G, Petrovitch A, Hansch A, Heyne JP, Mentzel HJ, Malich A, Hein G, Kaiser WA. 2005a. Digital radiogrammetry as a new osteodensitometric technique and diagnostic tool in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 25:457-464.
 21. Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Petrovitch A, Seidl BE, Malich A, Schaefer ML, Kramer A, Mentzel HJ, Lehmann G, Hein G, Kaiser WA. 2005b. Digital X-Ray Radiogrammetry combined with semi-automated analysis of joint space distances as a new diagnostic approach in rheumatoid arthritis - A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Rheum*, 52:3850-3859.
 22. Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Malich A, Petrovitch A, Heinrich B, Lehmann G, Mentzel HJ, Hein G, Linss W, Kaiser WA. 2005c. Influence of image-capturing parameters on Digital X-Ray Radiogrammetry. *J Clin Densitom*, 8:87-94.
 23. Böttcher J, Pfeil A, Mentzel HJ, Kramer A, Schaefer ML, Lehmann G, Eidner T, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA. 2006a. Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by digital X-ray radiogrammetry and compared with multisite quantitative ultrasound. *Calcif Tissue Int*, 78:25-34.
 24. Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Soros P, Petrovitch A, Schaefer ML, Seidl B, Malich A, Hansch A, Wolf G, Kaiser WA. 2006b. Computerized quantification of joint space narrowing and periarticular demineralization in patients with rheumatoid arthritis based on digital x-ray radiogrammetry. *Invest Radiol*, 41(1):36-44.
 25. Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Schaefer ML, Malich A, Petrovitch A, Seidl B, Lehmann G, Mentzel HJ, Hein G, Wolf G, Kaiser WA. 2006c. Computerized digital imaging techniques provided by digital X-ray radiogrammetry as new diagnostic tool in rheumatoid arthritis. *J Digit Imaging*, 19(3):279-288.

26. Bouxsein ML, Palermo L, Yeung C, Black DM. 2002. Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 13:358-365.
27. Burr DB. 2002. Targeted and notargeted remodelling. *Bone*, 30:2–4.
28. Calbet JAL, Moysi JS, Dorado C, Rodriguez LP. 1998. Bone mineral content and density in professional tennis players. *Calcif Tissue Int*, 62:491-496.
29. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. 1996. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev*, 17(4):333-368.
30. Champion JM, Maricic MJ. 2003. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician*, 67(7):1521-1526.
31. Chilibeck PD, Sale DG, Webber CE. 1995. Exercise and bone mineral density. *Sports Med* 19:103-122.
32. Cootes TF, Hill A, Taylor CJ, Haslam J. 1994. The use of active shape models for locating structures in medical images. *Image Vision Comput*, 6: 276 – 285.
33. Cootes TF, Taylor CJ, Cooper D, Graham J. 1995. Active shape models: their training and application. *Comp Vision Image Understand*, 61:38-59.
34. Coren S, Porac C. 1977. Fifty centuries of right-handedness: the historical record. *Science*, 198:631-632.
35. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. 1995. Risk factors for hip fractures in white women. Study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med*, 332:767-773.
36. Cummings S, Hyldstrup L, Liu Z, Wuster C, Maffei L. 2000. Normative reference curves for the Pronosco X – posture system™ established in five ethnic groups. *J Bone Miner Res*, 15 (Suppl 1):321.
37. Delling G, Hahn M, Vogel M. 1990. Pathomorphologische Konstruktionsprinzipien des Skelettsystems als Grundlage für das Verständnis der Osteoporose. *Fortschr Med*, 108: 7-9.
38. Delling G und Vogel M. 1992. Pathomorphologie der Osteoporose. Schild HH und Heller M (Hrsg.): *Osteoporose*, Stuttgart.
39. Dörner K. 2001. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 4. Auflage: Thieme Verlag, 82-85
40. Dequeker J. 1976. Quantitative radiology: radiogrammetry of cortical bone. *Br J Radiol*, 49(587):912-920.
41. Derisquebourg T, Dubois P, Devogelaer JP, Meys E, Duquesnoy B, Nagant de Deuxchaisnes C, Delcambre B, Marchandise X. 1994. Automated computerized radiogrammetry of the second metacarpal and its correlation with absorptiometry of the forearm and spine. *Calcif Tissue Int*, 54(6):461-465.

42. Dietze R. 1982. Status and trends in the development of findings, their writing and documentation in roentgen diagnosis. *Radiol Diagn (Berl)*, 23(4):469-473.
43. Drinka PJ, Bauwens SF. 1987. Male osteopenia: a brief review. *J Am Geriatr Soc*, 35(3):258-261.
44. Drinka PJ, Bauwens SF, DeSmet AA. 1987. Atraumatic vertebral deformities in elderly males. *Calcif Tissue Int*, 41(6):299-302.
45. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. 2003. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*, 111:1121-1230.
46. Engelke K. 2002. Quantitative Computertomographie. *J Miner Metab*, 4:22–31.
47. EPOS. 2002. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*, 17:716-724.
48. Evans JA, Tavakoli MB. 1990. Ultrasonic attenuation and velocity in bone. *Phys Med Biol*, 35:1387-1396.
49. Exton-Smith A, Millard P, Payne P, Wheeler E. 1969. Method of measuring quantity of bone. *Lancet*, 2:1153-1157.
50. Felsenberg D, Gowin W, Diessel E, Armbrust S, Mews J. 1995. Recent developments in DXA. Quality of new DXA/MXA – devices to densitometry and morphometry. *Eur J Radiol*, 20:179–184.
51. Felsenberg D, Glüer CC. 2001. Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. *Akt Rheumatol*, 26:106-114.
52. Frost HM. 1983. The skeletal intermediary organisation. *Metab Bone Dis Relat Res*, 4:281–290.
53. Frost HM. 1989. Some ABCs of skeletal pathophysiology I: Introduction to the series. *Calcif Tissue Int*, 45:1-3.
54. Frost HM. 1989. Some ABCs of skeletal pathophysiology IV: The transient/steady state distinction. *Calcif Tissue Int*, 45:134–136.
55. Frost HM. 2002. Emerging views about “osteoporosis”, bone health, strength, fragility, and their determinants. *J Bone Miner Metab*, 20(6):319-325.
56. Garn S, Poznanski A, Nagy J. 1971. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Radiology*, 100:509-518.
57. Garland SW, Lees B, Stevenson JC. 1997. DXA longitudinal quality control: a comparison of inbuilt quality assurance. *Osteoporos Int*, 7:231-237.

-
58. Glendenning P, Kent GN, Adler BD, Matz L, Watson I, O'Driscoll GJ, Hurley DM. 1999. High prevalence of osteoporosis in cardiac transplant recipients and discordance between biochemical turnover markers and bone histomorphometry. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50:347-355.
59. Glüer CC, Reiser UJ, Davis CA, Rutt BK, Genant HK. 1988. Vertebral mineral determination by quantitative computed tomography (QCT): accuracy of single and dual energy measurements. *J Comput Assist Tomogr*, 12(2):242-258.
60. Glüer CC and Genant HK. 1989. Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr*, 13:1023-1035.
61. Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. 1994. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int*, 55:46-52.
62. Glüer CC, Felsenberg D. 1996. Cost and effectiveness of different strategies in diagnosis of osteoporosis. *Radiologe*, 36:315-326.
63. Glüer CC, Jergas M, Hans D. 1997. Peripheral measurement techniques for assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med*, 27:229-247.
64. Glüer CC. 1997. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res*, 12:1280-1288.
65. Glüer CC, Barkmann R, Heller M. 1999. Quantitativer Ultraschall. *Radiologe*, 39(3):213-221.
66. Greiling H, Gressner AM. 1989. *Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie*. 2. Auflage: Schattauer Verlag, 59-64.
67. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, Schollmeyer PJ. 1995. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 10:2096-2100.
68. Guglielmi G, De Serio A, Fusilli S, Scillitani A, Chiodini I, Torlontano M, Cammisa M. 1999. Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. *Eur Radiol*, 10:609-614.
69. Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL, Barrett-Connor E, Dennerstein L, Dudley EC, Burger HG, Wark JD. 1998. A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporos Int*, 8:282-290.
70. Harada S, Rodan GA. 2003. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423:349-355.
71. Heilmann P, Wüster C, Prolingheuer C, Gotz M, Ziegler R. 1998. Measurement of forearm bone mineral density: comparison of five different instruments. *Calcif Tissue Int*, 62:383-387.
72. Heuck A, Gluer CC, Steiger P, Genant HK. 1989. Bone density measurements in the diagnosis of osteoporosis. *J Comput Assist Tomogr*, 42(5):155-165.

73. Hyldstrup L, Jorgensen JT, Sorensen TK, Baeksgaard L. 2001a. Response of cortical bone to antiresorptive treatment. *Calcif Tissue Int*, 68:135-139.
74. Hyldstrup L and Nielsen SP. 2001b. Metacarpal index by digital X-ray radiogrammetry: normative reference values and comparison with dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*, 4(4):200-306.
75. Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yoneshima H, Marumo F. 2001. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int*, 12:529-537.
76. Jiang Y, Miao L, Zhonghou L. 2000. Normal values of forearm BMD and incidence of primary osteoporosis in Chinese women. *Chinese J Osteoporos*, 6:30-31.
77. Jergas M und Köster O. 1993. Ultraschallverfahren in der Diagnostik der Osteoporose. *Ultraschall Med*, 14:136-143.
78. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. 1992. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int*, 2:298-302.
79. Jorgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Bjarnason NH. 2000. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol*, 20:330-335.
80. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. 1994. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 9:1137-1141.
81. Kanis JA, Glüer CC. 2000. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 11:189-191.
82. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, Delmas P, Eisman J, Johnell O, Jonsson B, Melton L, Oden A, Papapoulos S, Pols H, Rizzoli R, Silman A, Tenenhouse A. 2002. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int*, 13:527-536.
83. Kann PH. 2001. Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens. *Orthopäde*, 30:437-443.
84. Karsenty G. 1999. The genetic transformation of bone biology. *Genes Dev*, 13:3037-3051.
85. Katz JL, Meunier A. 1987. The elastic anisotropy of bone. *J Biomech*, 20(11/12):1063-1070.
86. Kemmler W, Engelke K, Baumann H, Beeskow C, von Stengel S, Wrineck J, Kalender WA. 2006. Bone status in elite male runners. *Eur J Appl Physiol*, 96:78-85.

87. Kleerekoper M. 1996. Biochemical markers of bone remodeling. *Am J Med Sci*, 312:270-277.
88. Kullenberg R. 2003. Reference database for dual X-ray and laser Calscan bone densitometer. *J Clin Densitom*, 6(4):367-372.
89. Kullenberg R, Falch JA. 2003. Prevalence of osteoporosis using bone mineral measurements at the calcaneus by dual X-ray and laser (DXL). *Osteoporos Int*, 14(10):823-827.
90. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. 1984. The measurement of broadband ultrasound attenuation in cancellous bone. *Eng Med*, 13:89-91.
91. Lansky LM, Feinstein H, Peterson JM. 1988. DEmography of handedness in two samples of randomly selected adults (n=2083). *Neuropsychologia*, 26(3):465-477.
92. Laugier P, Giat P, Berger G. 1994. New ultrasonic methods of quantitative assessment of bone status. *Eur J Ultrasound*, 1:23-38.
93. Laval – Jeantet AM, Bergot C, Carroll R, Garcia – Schaefer F. 1983. Cortical bone senescence and mineral bone density of the bone humerus. *Calcif Tissue Int*, 35:268-272.
94. Lazenby R. 1995. Brief communication: non-circular geometry and radiogrammetry of the second metacarpal. *Am J Phys Anthropol*, 97:323-327.
95. Lee AH, Mull RL, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, Mancini DM, Di Sesa VJ, Attie MF. 1994. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med*, 96:35-41.
96. Lee K, Jessop H, Suswillo R, Zaman G, Lanyon L. 2003. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature*, 424: 389.
97. Lettgen B, Neudorf U, Hosse R, Peters S, Reiners C. 1996. Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Vorläufige Ergebnisse einer selektiven Messung von Spongiosa und Kortikalis mittels peripherer Computertomographie. *Klin Pädiatr*, 208:114-117.
98. Linß W, Halbhuber KJ. 1990. *Histologie und mikroskopische Anatomie*. 17. Auflage Leipzig: Thieme-Verlag.
99. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr., Lindsay R. 1998. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*, 8:468-489.
100. Maffei L, Venarotti HO, Treviso JC, Sorensen TK, Nissen DS. 2000. Digital X – ray Radiogrammetry: a hispanic normative reference database for the Pronosco X – posure System™. *J Bone Miner Res*, 15(Suppl 1):304.
101. Malich A, Freesmeyer MG, Mentzel HJ, Sauner D, Boettcher J, Petrovitch A, Behrendt W, Kaiser WA. 2003. Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). *J Clin Densitom*, 6(2):103-111.

-
102. Malich A, Böttcher J, Pfeil A, Sauner D, Heyne JP, Petrovitch A, Hansch A, Linss W, Kaiser WA. 2004. The influence of technical parameters of X-ray imaging on reproducibility and precision of digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). *Skeletal Radiol*, 33(12):698-703.
103. Malich A, Fischer DR, Böttcher J. 2006. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. *Eur Radiol*, 16:1449-1460.
104. Marshall D, Johnell O, Wedel H. 1996. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 312:1254-1259.
105. Marx C, Malich A, Grebenstein U, Kaiser WA. 2004. Are unnecessary follow-up procedures induced by computer-aided diagnosis (CAD) in mammography ? Comparison of mammographic diagnosis with and without use of CAD. *Eur J Radiol*, 51:66-72.
106. Mentzel HJ, John U, Boettcher J, Malich A, Pfeil A, Vollandt R, Misselwitz J, Kaiser WA. 2005. Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Radiol*, 35:489-494.
107. Mentzel HJ, Blume J, Boettcher J, Lehmann G, Tuchscherer D, Pfeil A, Kramer A, Malich A, Kauf E, Hein G, Kaiser WA. 2006. The potential of digital X-ray radiogrammetry (DXR) in the assessment of osteopenia in children with chronic inflammatory bowel disease. *Pediatr Radiol*, 36(5):415-410.
108. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. 1991. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 18(6):804-808.
109. Mohr A, Genant HK, Guermazi A, Njeh CF. 2002. Quantitativer Ultraschall. *J Mineral*, 9:32-35.
110. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. 2001. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int*, 68:83-86.
111. Müller ME, Webber CE, Bouxsein ML. 2003. Predicting the failure load of the distal radius. *Osteoporos Int*, 14(4):345-352.
112. Müller R, Hildebrand T, Rüegsegger P. 1994. Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *Phys Med Biol*, 39(1):145-164.
113. Nagata M, Kitagawa J, Miyake T, Nakahara Y. 2002. Effects of exercise practice on the maintenance of radius bone mineral density in postmenopausal women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 21(5):229-234.
114. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. 1998. Bone loss, physical activity and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res*, 13(9):1458-1467.

115. Niedhart C, Braun K, Graf Stenbock-Fermor N, Bours F, Schneider P, Zilkens KW, Niethard FU. 2003. Wert der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) in der Osteoporosedagnostik. *Z Orthop*, 141:135–142.
116. Njeh CF and Genant HK. 2000. Bone loss. Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2:446–450.
117. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, Raspe HH, Lunt M, Cooper C, Banzer D, Cannata JB, Diaz MN, Felsch B, Felsenberg D, Jannott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopes Vaz A, Lyritis G, Masaryk P, Poor G, Reid DM, Resinger W, Schiedt-Naeve C, Stepan JJ, Todd CJ, Woolf AD, Reeve J, Silman AJ. 2004. Back pain, disability and prevalent vertebral fractures: a prospective study. *Osteoporos Int*, 15:760–765.
118. Osei-Hyiaman D, Ueji M, Toyokawa S, Takahashi H, Kano K. 1999. Influence of grip strength on metacarpal bone mineral density in postmenopausal Japanese women: a cross-sectional study. *Calcif Tiss Int*, 64(3):263–266.
119. Ozcakar L, Guven GS, Unal S, Akinci A. 2005. Osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients: comparative analysis by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int*, 16:1363–1367.
120. Pande KC, Johansen KB, Helboe AB. 2001. Digital X-ray Radiogrammetry: establishment and comparison of Indian female and male normative reference data. *J Bone Miner Res*, 16(Suppl.1):304.
121. Pauwels F. 1973. Short survey of mechanical stress of bone and its importance for the functional adaption. *Z Orthop*, 111(5):681–705.
122. Peel NF, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. 1994. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 37:983–991.
123. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. 1995. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 54(10):801–806.
124. Pientka L. 2004. Hip fractures (osteoporosis) and geriatric rehabilitation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 47(6):547–553.
125. Pietschmann P, Kersch-Schindl K. 2004. Osteoporosis: gender specific aspects. *Wien Med Wochenschr*, 154(17-18):411–415.
126. Pollitzer WS, Anderson JJ. 1989. Ethnic and genetic differences in bone mass: a review with a hereditary versus environmental perspective. *Am J Clin Nutr*, 50:1244–1259.
127. Priemel M, Münch C, Beil FT, Ritzel H, Amling M. 2006. Pathophysiologie und Pathomorphologie der Osteoporose. *Radiologe*, 46:831–838.
128. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. 1997. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *Bone Miner Res*, 12:24–35.

129. Resch H, Pietschmann P, Woloszczuk W, Krexner E, Bernecker P, Willvonseder R. 1992. Bone mass and biochemical parameters of bone metabolism in men with spinal osteoporosis. *Eur J Clin Invest*, 22(8):542-545.
130. Ringe JD. 1993. Differential therapy of osteoporosis. *Fortschr Med*, 111(19):335-337.
131. Ringe JD, Dorst AJ. 1998. Osteoporosis in the man: diagnosis and therapy. *Ther Umsch*, 55(11):717-723.
132. Roodmann GD. 1996. Advances in Bone Biology: the osteoclast. *Endocr Rev*, 17:308-332.
133. Ross PD, Wasnich RD, Maclean CJ, Hagino R, Vogel JM. 1988. A model for estimating the potential costs and savings of osteoporosis prevention strategies. *Bone*, 9:337-347.
134. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Hayes CW, Khurana JS, Biller BM, Neer RM, Klibanski A. 1989. Age and bone mass in premenopausal women. *J Bone Miner Res*, 4(4):533-538.
135. Rosholm A, Hyldstrup L, Baeksgaard L, Grunkin M, Thodberg HH. 2001. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. *Osteoporos Int*, 12:961-969.
136. Rueggsegger P, Elsasser U, Anliker M, Gnehm H, Kind H, Prader A. 1976. Quantification of bone mineralization using computed tomography. *Radiology*, 121:93-97.
137. Russo CR, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di Jono A, Guralnik J, Ferucci L. 2006. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone*, 38(1):112-118.
138. Sambrook PN and Jones G. 1995. Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol*, 34(1):8-12.
139. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. 2001. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant*, 16:479-482.
140. Saville PD, Heaney RP, Recker RR. 1976. Radiogrammetry at four bone sites in normal middle-aged women. Their relation to each other, to calcium metabolism and to other biological variables. *Clin Orthop Relat Res*, (114):307-315.
141. Schneider P, Butz S, Allolio B, Borner W, Klein K, Lehmann R, Petermann K, Tysarczyk-Niemeyer G, Wuster C, Zander C. 1995. Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technol Health Care*, 3(2):69-73.
142. Sebag GH, Moore SG. 1990. Effect of trabecular bone on the appearance of marrow in gradient-echo imaging of the appendicular skeleton. *Radiology*, 174(3):855-859.
143. Semler J, Braun J. 2001. Das klinische Bild der Osteoporose bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol*, 26:101-105.

-
144. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. 1991. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women ? *Ann Intern Med*, 115:837-842.
145. Shepherd JA, Meta M, Landau J, Sherrer YS, Goddard DH, Ovalle MI, Rosholm A, Genant HK. 2005. Metacarpal index and bone mineral density in healthy African-American women. *Osteoporos Int*, 16:1621-1626.
146. Sievanen H, Oja P, Vuori I. 1994. Scanner – induced variability and quality assurance in longitudinal Dual Energy X-ray Absorptiometry measurements. *Med Phys*, 21:1795-1805.
147. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. 2001. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*, 22:2815-2822.
148. Stewart A, Reid DM, Porter RW. 1994. Broadband ultrasound attenuation and dual energy X-ray absorptiometry in patients with hip fractures: which technique discriminates fracture risk. *Calcif Tissue Int*, 54:466–469.
149. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. 2004. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology*, 43:1561-1564.
150. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. 1997. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res*, 12:869–879.
151. Teitelbaum SL. 2000. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289:1504-1508.
152. Toledo VAM, Jergas M. 2005. Age-related changes in cortical bone mass: data from a German female cohort. *Eur Radiol*, 8:1-7.
153. Trivitayaratana W, Trivitayaratana P. 2005. Peripheral BMD T-Scores in the diagnosis of osteoporosis. *J Med Assoc Thai*, 88:8-12.
154. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. 2002. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy X-ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child*, 87:341-347.
155. van Rijn RR, Grootfaam DS, Lequin MH, Boot AM, van Beck RD, Hop WC, van Kuijk C. 2004. Digital radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch Caucasian population: normative data and measurements in childrens with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. *Calcif Tissue Int*, 74:342-350.
156. van Rijn RR, Boot A, Wittenberg R, van der Sluis M, van den Heuvel-Eibrink MM, Lequin MH, de Muinck-Keizer-Schrana SM, van Kuijk C. 2006. Direct X-ray radiogrammetry versus dual-energy X-ray absorptiometry: assessment of bone density in children treated for acute lymphoblastic leukaemia and growth hormone deficiency. *Ped Radiol*, 24:1-6.

-
157. Virtama P, Mahonen H. 1960. Thickness of the cortical layer as an estimate of mineral content of human finger bones. *Br J Radiol*, 6:60-62.
158. Ward KA, Cotton J, Adams JE. 2003. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int*, 14:389-395.
159. Weltgesundheitsorganisation. 1999. Osteoporosis: both health organizations and individuals must act now to avoid an impending epidemic.
www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-58.html.
160. Wishart JM, Horowitz M, Bochner M, Need AG, Nordin BE. 1993. Relationship between metacarpal morphometry, forearm and vertebral bone density and fractures in postmenopausal women. *Br J Radiol*, 66:435-440.
161. World health study group. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 843:1-129.
162. Wu XP, Liao EY, Huang G, Dai RC, Zhang H. 2003. A comparison study of the reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese and American Caucasian women. *Calcif Tissue Int*, 73:122-132.
163. Wüster C, Wenzler M, Kappes J, Rehm C, Gühring T, Arnbjerg D. 2000. Digital X – ray Radiogrammetry as a clinical method for estimating bone mineral density – A german reference database. *J Bone Miner Res*, 15 (Suppl 1):298.
164. Wüster C, Hadji P. 2001. Use of Quantitative Ultrasound Densitometry (QUS) in male osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 69:225-228.
165. Yang SO, Ham SY, Kim YI. 2001. Comparison of Korean female and male reference data using DXR. *J Bone Miner Res*, 16 (Suppl 1):304.

7. Anhang

Danksagung

Hinsichtlich der Konzeption, Durchführung und Fertigstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde ich von einigen Personen maßgeblich unterstützt, bei denen ich mich ganz besonders bedanken möchte:

Herrn Professor Dr. med. Dipl. chem. W. A. Kaiser gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die durch ihn organisierte optimale Gestaltung des Arbeitsumfeldes und die fortwährend wissenschaftliche Begleitung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. J. Böttcher (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) gilt mein besonderer Dank für die Schaffung bester Arbeitsbedingungen. Er stand mir uneingeschränkt mit Rat und Tat zur Seite und unterstützte mich in allen organisatorischen und inhaltlichen Fragestellungen. Als ständiger Ansprechpartner war er mir stets behilflich und förderte die Strukturierung der Dissertation.

Ich lernte ihn als überaus motivierten und zielgerichteten Oberarzt kennen, mit dem ich mich auch freundschaftlich verbunden fühle. Ich möchte ihm für die lehrhafte und erfahrungsbereichernde Zeit während der Erstellung meiner Dissertation danken. Durch seine Initiative und die finanzielle Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Kaiser war es mir möglich, meine Forschungsinhalte auf dem Europäischen Röntgenkongress (ECR 2006) in Wien zu präsentieren und dort wegweisende Erfahrungen zu sammeln.

Herrn Dr. med. A. Pfeil danke ich für die immer freundliche und verständnisvolle Unterstützung im Falle unvorhergesehener Probleme mit der wissenschaftlichen und praktischen Umsetzung von Forschungsinhalten. Seine stets motivierende Initiative trug maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation bei.

Der medizinisch technischen Assistentin **Frau Krüger** (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) sei für ihre fortwährend freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen und für die engagierte Hilfe hinsichtlich der Bereitstellung des Bildmaterials herzlich gedankt. Durch Frau Krüger wurde mir ein dauerhafter und flexibler Zugang zu den Patientendaten und Röntgenbildern ermöglicht.

Der PACS-Gruppe des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, insbesondere **Frau Schmidt**, sei ganz herzlich für die Hilfe beim raschen Heraussuchen von Befunden einzelner Patienten und die sorgsame Erstellung von Namenslisten zwecks PACS-Recherche gedankt.

Herrn Dr. R. Vollandt (Institut für Medizinische Statistik) möchte ich für die engagierte Beratung und für die exakte und gründliche Korrektur bei der statistischen Datenauswertung danken.

Zum Schluss möchte ich noch meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für die geistige und moralische Unterstützung danken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben worden sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Dipl. chem. W. A. Kaiser

Dr. med. J. Böttcher

Dr. rer. nat. R. Vollandt

Dr. med. A. Pfeil

dass ich die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistung von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen könnten,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine im Wesentlichen gleiche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 23. März 2007

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name:	Max-Ludwig Schäfer
Geburtsdatum:	20.09.1980
Geburtsort:	Dresden
Anschrift:	Carsonweg 11 64289 Darmstadt
Eltern:	Dipl. Ing. Michael Schäfer Dr. med. Barbara Schäfer-Fritschi, geb. Fritschi
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Konfession:	römisch-katholisch

Schulische Ausbildung

1987 – 1989	Karl Stein Oberschule in Dresden
1989 - 1990	Adolf-Reichwein Schule in Rodenbach
1990 - 1991	Carl-Ulrich Schule in Weiterstadt
1991 - 2000	Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt

Berufliche Ausbildung

2000 - 2001	Zivildienst als Rettungshelfer beim Deutschen Roten Kreuz in Darmstadt
seit 2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena
September 2003	Ärztliche Vorprüfung

Praktische Tätigkeiten

Juli 1999	Praktikum an einer Fachklinik („Die Weissenau“) für Psychiatrie und Psychotherapie, forensische Psychiatrie und Klinik für Neurologie und Epileptologie in Ravensburg
Februar 2004	Praktikum an einer Fachklinik für ästhetisch - operative Dermatologie in Darmstadt
März 2004	Famulatur in einer Gemeinschaftspraxis mit ambulantem OP-Zentrum in Darmstadt
August 2004	Famulatur im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität in Jena
März 2005	Famulatur am Lehrstuhl für Orthopädie der Friedrich-Schiller-Universität Jena am Waldkrankenhaus Rudolph-Elle in Eisenberg
August 2005	Famulatur am Kantonsspital St.Gallen/Rorschach, Klinik für Chirurgie in St.Gallen/Schweiz
September 2005	Unterassistent am Rätischen Kantons- und Regionalspital, Departement Zentrales Röntgeninstitut in Chur/Schweiz
August – November 2006	1. Tertial des Praktischen Jahres am Kantonsspital St Gallen/Rorschach, Klinik für chirurgische Orthopädie in St. Gallen/Schweiz
Dember – März 2007	2. Tertial des Praktischen Jahres am Universitätsspital Zürich, Klinik für Chirurgie in Zürich/Schweiz
März - Juli 2007	3. Tertial des Praktischen Jahres am Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Innere Medizin in Erfurt/Deutschland

Veröffentlichungen

Vorträge und Posterbeiträge

1.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Kramer A, Schäfer ML, Hansch A, Linß W, Malich A, Kaiser WA (2004)

Korrektur einer variablen Röhrenspannung bei der Akquisition von Handröntgenaufnahmen zur Knochendichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR).

Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen –
11. Erfurter Tage.

2.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Kramer A, Schäfer ML, Linß W, Malich A, Hansch A, Kaiser WA (2004)

Short-term Präzision der Digitalen Radiogrammetrie.

Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen –
11. Erfurter Tage.

3.) Pfeil A, Böttcher J, Petrovitch A, Mentzel HJ, Schäfer ML, Kramer A, Lehmann G, Malich A, Kaiser WA (2004)

Vergleich von peripher messenden Knochenmineraldichtemethoden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen –
11. Erfurter Tage

4.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Malich A, Petrovitch A, Schäfer ML, Linß W, Hein G, Kaiser WA (2005)

Implementierung von Korrekturfaktoren für die Parameter der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) bei Anfertigung von Röntgenbildern mit unterschiedlicher Röhrenspannung.

Osteologie Band 14 (Suppl 1): 59.

5.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Malich A, Petrovitch A, Kramer A, Schäfer ML, Hein G, Kaiser WA (2005)

Digitale Radiogrammetrie als modernes Verfahren zur Bestimmung der Knochenmineraldichte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Osteologie Band 14 (Suppl 1): 60.

6.) Böttcher J, Kramer A, Pfeil A, Lehmann G, Schäfer ML, Mentzel HJ, Hein G, Kaiser WA (2005)

Evaluierung der Knochenmineraldichte mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR) im Rahmen einer Verlaufsstudie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Zeitschrift für Rheumatologie 64 (Suppl. 1): 45.

7.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Hein G, Kaiser WA (2005)

Evaluierung des peripheren kortikalen Knochenkompartimentes mittels peripherem Quantitativen Ultraschall (QUS) im Vergleich zur Dual Energy X-Ray Absorptiometrie (DXA) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Zeitschrift für Rheumatologie 64 (Suppl. 1): 54.

8.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Mentzel HJ, Schäfer ML, Kramer A, Hein G, Kaiser WA (2005)

Differenzierung zwischen kortikoidinduzierter sowie periartikulärer Demineralisation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR).

Zeitschrift für Rheumatologie 64 (Suppl. 1): 93.

9.) Böttcher J, Pfeil A, Malich A, Petrovitch A, Schäfer ML, Kramer A, Hein G, Kaiser WA (2005)

Detektion der entzündungsbedingten Veränderungen der kortikalen Knochenmatrix durch die Digitale Radiogrammetrie (DXR).

Zeitschrift für Rheumatologie 64 (Suppl. 1): 46-47.

10.) Böttcher J, Pfeil A, Heinrich B, Lehmann G, Schäfer ML, Seidl BE, Hein G, Kaiser WA (2005)

Veränderungen der trabekulären und kortikalen Knochenmatrix evaluiert mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR) sowie peripherer Quantitativer Computertomografie (pQCT) bei Rheumatikern.

Zeitschrift für Rheumatologie 64 (Suppl. 1): 45.

11.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA (2005)

Entzündungsbedingte periphere Demineralisation bei rheumatoider Arthritis mittels Digitaler Radiogrammetrie.

Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen –
12. Erfurter Tage.

12.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Kramer A, Schäfer ML, Malich A, Hein G, Kaiser WA (2005)

Darstellung des Knochenstatus mittels peripherem Quantitativen Ultraschall und Dual Energy X-Ray Absorptiometrie in Abhängigkeit vom Body Mass Index.

Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen –
12. Erfurter Tage.

13.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Periphere Knochendichtemessgeräte zur Detektion der entzündungsassoziierten periartikulären Demineralisation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Osteologie Band 15 (Suppl 1): 78.

14.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Kramer A, Schmidt M, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Evaluierung der Reproduzierbarkeit eines neuen peripher messenden DXA-Systems: EXA-3000

Osteologie Band 15 (Suppl 1): 70.

15.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Kramer A, Seidl BE, Schäfer ML, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Periartikuläre Demineralisation und Gelenkspaltverschmälerung detektiert mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR) und Radiogrammetrie Kit (RK) bei rheumatoider Arthritis (RA).

Osteologie Band 15 (Suppl 1): 78.

16.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G; Wolf G (2006)

Einfluss von Weichteilveränderungen auf die Reproduzierbarkeit des peripherem Quantitativen Ultraschall (QUS).

Osteologie Band 15 (Suppl 1): 72.

17.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Seidl BE, Kramer A, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Digitale Radiogrammetrie und Radiogrammetrie Kit als innovative Verfahren zur radiologischen Diagnostik der rheumatoiden Arthritis.

Osteologie Band 15 (Suppl 1): 80.

18.) Böttcher J, Pfeil A, Kramer A, Lehmann G, Schmidt M, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G; Wolf G (2006)

Schweregradabhängige Veränderung der rheumatoiden Arthritis detektiert mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR) und peripherem Quantitativen Ultraschall (QUS)

Osteologie Band 15 (Suppl 1): 79.

19.) Böttcher J, Pfeil A, Teufl F, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Malich A, Mentzel HJ, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

The impact of body fat on metacarpal bone mineral density measured by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 33.

20.) Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Lehmann G, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Wolf G, Kaiser WA (2006)

Evaluation of peripheral and central bone mineral density in rheumatoid arthritis.

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 33.

21.) Pfeil A, Böttcher J, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Malich A, Hein G, Wolf G, Kaiser WA (2006)

Periarticular demineralization in early rheumatoid arthritis by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 35.

22.) Pfeil A, Böttcher J, Schäfer ML, Petrovitch A, Lehmann G, Heinrich B, Linß W, Malich A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Experimental study to detect the influence of image capturing parameters on Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 35.

23.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Malich A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Disease activity dependent periarticular bone loss in rheumatoid arthritis measured by multi-site Quantitative Ultrasound and Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 36.

24.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Malich A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Severity dependent periarticular demineralization evaluated by Digital X-ray Radiogrammetry and peripheral multi-site Quantitative Ultrasound in patient suffering from rheumatoid arthritis.

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 36.

25.) Pfeil A, Böttcher J, Malich A, Schäfer ML, Lehmann G, Petrovitch A, Linß W, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Inter- and intra-radiograph reproducibility of Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 36.

26.) Pfeil A, Böttcher J, Schmidt M, Lehmann G, Kramer A, Petrovitch A, Schäfer ML, Malich A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Reproducibility of Dual Energy X-ray Absorptiometry measured on radius and calcaneus.

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 37.

27.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Lehmann G, Malich A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Short term-precision of multi-site quantitative Ultrasound (QUS).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 37.

28.) Pfeil A, Böttcher J, Kramer A, Petrovitch A, Lehmann G, Schmidt M, Schäfer ML, Malich A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA (2006)

The influence of body mass index and textile material on reproducibility of Dual X-ray and Laser (DXL).

Osteoporosis International 17 (Suppl 1): 35.

29.) Schäfer ML, Böttcher J, Pfeil A, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Mentzel HJ, Linss W, Kaiser WA (2006)

Inter- and Intra-radiograph reproducibility of bone mineral density (BMD) and metacarpal index (MCI) calculated by digital X-ray radiogrammetry.

European Radiology 16 (Suppl 1): 288.

30.) Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Lehmann G, Kramer A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Longitudinal study for detection of juxta-articular demineralization and joint space narrowing by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR) and Radiogrammetry Kit (RK) in rheumatoid arthritis.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 63.

31.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Heinrich B, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Quantification of juxta-articular demineralization in rheumatoid arthritis by Digital X-ray Radiogrammetry and peripheral Quantitative Computed Tomography.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 152.

32.) Böttcher J, Pfeil A, Teufl F, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Cortical Bone Mineral Density influenced by Body Mass Index.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 117.

33.) Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Lehmann G, Petrovitch A, Malich A, Linß W, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Digital X-ray Radiogrammetry - Implementation of correction factors of Cortical Thickness, Metacarpal Index and Bone Mineral Density.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 154.

34.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Comparison of Digital X-ray Radiogrammetry (DXR) and Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) for quantification of bone mineral density in rheumatoid arthritis (RA).

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 152.

35.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Linß W, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Evaluation of image capturing parameters on precision of Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 154.

36.) Pfeil A, Böttcher J, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Schmidt M, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Digital X-ray Radiogrammetry (DXR) for detection of periarticular demineralization in early rheumatoid arthritis.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 63.

37.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Seidl BE, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Joint space narrowing in rheumatoid arthritis detected by Radiogrammetry Kit (RK).

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 63.

38.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Reproducibility of multi-site Quantitative Ultrasound for healthy individuals and patients suffering from rheumatoid arthritis.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 154.

39.) Pfeil A, Böttcher J, Schäfer ML, Lehmann G, M. Schmidt, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Reproducibility of EXA-3000 as a new Dual Energy X-ray Absorptiometry device for measurement of bone mineral density on radius and calcaneus.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 154.

40.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Linß W, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Precision of Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 153.

41.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Quantifying periarticular demineralization using Digital X-ray Radiogrammetry and periphäre multi-site Quantitative Ultrasound in rheumatoid arthritis.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 63.

42.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Schäfer ML, Lehmann G, Schmidt M, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Evaluation of disease activity dependent cortical bone loss in rheumatoid arthritis.

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 153.

43.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Schmidt M, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Initial results of reproducibility for Dual X-ray and Laser (DXL).

Calcified Tissue International 78 (Suppl 1): 153.

44.) Böttcher J, Pfeil A, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Wolf G, Kaiser WA (2006)

Verifizierung des Schweregrades der rheumatoiden Arthritis durch die Digitale Radiogrammetrie und den peripheren Quantitativen Ultraschall.

Fortschr Röntgenstr Band 178 (Suppl. 1): 326.

45.) Böttcher J, Pfeil A, Kramer A, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Wolf G, Kaiser WA (2006)

Longitudinale Quantifizierung der periartikulären Demineralisation durch die Digitale Radiogrammetrie (DXR) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).

Fortschr Röntgenstr Band 178 (Suppl. 1): 326.

46.) Böttcher J, Pfeil A, Seidl BE, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Lehmann G, Hein G, Kaiser WA (2006)

Longitudinale Erfassung der Gelenkspaltverschmälerung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mittels Radiogrammetrie Kit (RK).

Fortschr Röntgenstr Band 178 (Suppl. 1): 344.

47.) Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Petrovitch A, Schäfer ML, Linß W, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Evaluation of Reproducibility regarding Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

48.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Seidl BE, Lehmann G, Kramer A, Schäfer ML, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Severity dependent joint space narrowing in rheumatoid arthritis detected by Radiogrammetry Kit (RK).

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

49.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Heinrich B, Linss W, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

The impact of image capturing parameters on cortical bone mineral density measured by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

50.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Malich A, Eidner T, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Disease-related periarticular bone loss in early rheumatoid arthritis measured by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

51.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Schäfer ML, Lehmann G, Eidner T, Mentzel HJ, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Correction factors for Digital Radiogrammetry (DXR) parameters in case of varied tube voltage during image capturing.

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

52.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Teufl F, Lehmann G, Schäfer ML, Eidner T, Malich A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Dependence of Metacarpal Index and Bone Mineral Density on Body Mass Index evaluated by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

53.) Pfeil A, Böttcher J, Lehmann G, Kramer A, Schmidt M, Petrovitch A, Schäfer ML, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Impact of body fat and reposition on precision of peripheral DXA – measurement.

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

54.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Influence of soft tissue swelling on the measurement of the Speed of Sound (SOS) by a new multi-site Quantitative Ultrasound (QUS).

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

55.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Petrovitch A, Lehmann G, Schäfer ML, Kramer A, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Periarticular demineralization in rheumatoid arthritis detected by Digital X-ray Radiogrammetry and peripher multi-site Quantitative Ultrasound.

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

56.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Petrovitch A, Eidner T, Schäfer ML, Malich A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Juxta-articular demineralization dependent on disease activity in rheumatoid arthritis.

Accepted als Beitrag zum IOF World Congress on Osteoporosis 2006.

57.) Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Seidl BE, Petrovitch A, Oelzner P, Lehmann G, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Longitudinal verification of joint space width in rheumatoid arthritis by Radiogrammetry Kit (RK).

Accepted als Beitrag zum Annual European Congress of Rheumatology 2006.

58.) Pfeil A, Böttcher J, Seidl BE, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Joint space width of metacarpal-phalangeal articulation in rheumatoid arthritis.

Accepted als Beitrag zum Annual European Congress of Rheumatology 2006.

59.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Schäfer ML, Schmidt M, Oelzner P, Lehmann G, Malich A, Petrovitch A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Digital X-ray Radiogrammetry (DXR) versus Quantitative Ultrasound (QUS): Assessment of disease activity dependent cortical bone loss in rheumatoid arthritis.

Accepted als Beitrag zum Annual European Congress of Rheumatology 2006.

60.) Pfeil A, Böttcher J, Seidl BE, Schäfer ML, Kramer A, Petrovitch A, Kaiser WA (2006)

Measurement of Joint space width in rheumatoid arthritis (RA) using the semi-automated Radiogrammetry Kit (RK).

Presented at the XI. Annual Meeting of the Polish-German Radiological Society from to in Lodz, Poland.

61.) Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Seidl BE, Kramer A, Petrovitch A, Kaiser WA (2006)

Digital X-ray Radiogrammetry (DXR) and Radiogrammetry Kit (RK) for verification of longitudinal changes of periarticular osteoporosis and joint space width in rheumatoid arthritis.

Presented at the XI. Annual Meeting of the Polish-German Radiological Society from to in Lodz, Poland.

62.) Böttcher J, Pfeil A, Mentzel HJ, Schäfer ML, Schmidt M, Petrovitch A, Kaiser WA (2006)

The influence of inflammation on the measurements of peripheral bone status in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Presented at the XI. Annual Meeting of the Polish-German Radiological Society from to in Lodz, Poland.

63.) Böttcher J, Pfeil A, Mentzel HJ, Kramer A, Schäfer ML, Petrovitch A, Kaiser WA (2006)

Severity dependent periarticular demineralization in rheumatoid arthritis (RA) using multi-site Quantitative Ultrasound (QUS) compared to Digital X-ray Radiogrammetry (DXR).

Presented at the XI. Annual Meeting of the Polish-German Radiological Society from to in Lodz, Poland.

64.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Schäfer ML, Petrovitch A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Digitale Radiogrammetrie und peripherer Quantitativer Ultraschall zur Detektion des entzündlich bedingten Knochenmineraldichteverlustes bei rheumatoider Arthritis.

Accepted als Beitrag zum 34. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

65.) Pfeil A, Böttcher J, Schäfer ML, Mentzel HJ, Lehmann G, Petrovitch A, Kaiser WA, Wolf G, Hein G (2006)

Quantifizierung des schweregradabhängigen Knochenmineraldichteverlustes durch die Digitale Radiogrammetrie (DXR) und den peripheren Quantitativen Ultraschall (QUS) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Accepted als Beitrag zum 34. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

66.) Pfeil A, Böttcher J, Seidl BE, Lehmann G, Kramer A, Schäfer ML, Petrovitch A, Kaiser WA, Hein G, Wolf G (2006)

Semi-automatische Gelenkspaltweitenmessung zur Erfassung von longitudinalen Veränderungen der Metakarpo-Phalangeal-Gelenke.

Accepted als Beitrag zum 34. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

67.) Pfeil A, Böttcher J, Schäfer ML, Mentzel HJ, Malich A, Petrovitch A, Hein G, Wolf G, Kaiser WA, (2006)

Vergleich der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) und des peripheren Quantitativen Ultraschall (QUS) zur Schweregradquantifizierung der rheumatoiden Arthritis.

Accepted als Beitrag zur Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen – 13. Erfurter Tage.

68.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Kaiser WA (2006)

Entzündungsinduzierte periartikuläre Demineralisation bei rheumatoider Arthritis verifiziert durch die Digitale Radiogrammetrie (DXR) und den peripheren Quantitativen Ultraschall (QUS).

Accepted als Beitrag zur Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen – 13. Erfurter Tage.

69.) Pfeil A, Böttcher J, Petrovitch A, Schäfer ML, Mentzel HJ, Kaiser WA (2006)

Longitudinal quantification of joint space width in rheumatoid arthritis.

Accepted als Beitrag zum 92. Scientific Assembly Meeting of the RSNA.

Veröffentlichungen

- 1.) Böttcher J, Pfeil A, Mentzel HJ, Schäfer ML; Malich A, Petrovitch A, Hansch A, Schmidt P, Kaiser WA (2005)

Osteopoikilosis.

European Radiology: URL: <http://www.eurorad.org/case.cfm?UID=3755>
Luxembourg, Euromultimedia.

- 2.) Böttcher J, Hansch A, Malich A, Pfeil A, Schäfer ML, Burmeister HP, Fitzek C, Mentzel HJ, Reichenbach JR, Kaiser WA (2005)

Tuberous Sclerosis.

European Radiology: URL: <http://www.eurorad.org/case.cfm?UID=3773>
Luxembourg, Euromultimedia.

- 3.) Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Sörös P, Petrovitch A, Schäfer ML, Seidl BE, Malich A, Hansch A, Kaiser WA (2006)

Computerized quantification of joint space narrowing and periarticular demineralisation in patients with rheumatoid arthritis based on Digital X-ray Radiogrammetry.

Investigative Radiology 41: 36-44.

- 4.) Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Schäfer ML, Malich A, Petrovitch A, Mentzel HJ, Hein G, Kaiser WA (2006)

Computerized digital imaging techniques provided by Digital Radiogrammetry as new diagnostic tool in rheumatoid arthritis.

Journal of Digital Imaging (Epubed ahead of publication).

- 5.) Böttcher J, Pfeil A, Mentzel HJ, Kramer A, Schäfer ML, Lehmann G, Eidner T, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA (2006)

Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by Digital X-ray Radiogrammetry (DXR) and compared with multi-site Quantitative Ultrasound (QUS).

Calcified Tissue International 78: 25-34.

- 6.) Böttcher J, Pfeil A, Schäfer ML, Petrovitch A, Schmidt M, Mentzel HJ, Lehmann G, Malich A, Hein G, Wolf G, Kaiser WA (2006)

Normative data for Digital X-ray Radiogrammetry from a female and male German cohort.

Journal of Clinical Densitometry (in press).

- 7.) Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, Lehmann G, Kramer A, Schäfer ML, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA (2006)

Multi-site Quantitative Ultrasound compared to Dual Energy X-ray Absorptiometry in rheumatoid arthritis - Influence of body constitution and inflammatory affected soft tissue on reproducibility.

Rheumatology International (Epubed ahead of publication).

Buchbeiträge

- 1.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Kramer A, Schäfer ML, Hansch A, Linß W, Malich A, Kaiser WA (2005)

Korrektur einer variablen Röhrenspannung bei der Akquisition von Handröntgenaufnahmen zur Knochendichtemessung mittels Digitaler Radiogrammetrie (DXR).

Monade Verlag und Agentur, Rainer Rodewald, Leipzig, in press.

- 2.) Böttcher J, Pfeil A, Petrovitch A, Kramer A, Schäfer ML, Linß W, Malich A, Hansch A, Kaiser WA (2005)

Short-term Präzision der Digitalen Radiogrammetrie.

Monade Verlag und Agentur, Rainer Rodewald, Leipzig, in press.

- 3.) Pfeil A, Böttcher J, Petrovitch A, Mentzel HJ, Schäfer ML, Kramer A, Lehmann G, Malich A, Kaiser WA (2005)

Vergleich von peripher messenden Knochenmineraldichtemethoden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Monade Verlag und Agentur, Rainer Rodewald, Leipzig, in press.

Jena, den 23. März 2007

Max-Ludwig Schäfer